

Aus dem neurologischen Institut (Edinger Institut)
des Universitätsklinikums Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. med. W. Schlote

Periventrikuläre Leukomalazie
und
Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie
Ein und dieselbe Krankheit ?
Eine neuropathologische Studie anhand von 10 Falldarstellungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität

Vorgelegt von
Alexander Quasebarth
aus
Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 1999

Dekan: Prof. Dr. G. von Jagow

Referent: Prof. Dr. W. Schlote

Korreferent: Prof. Dr. V. von Loewenich

Tag der mündlichen Prüfung: 16.08.2001

Diese Arbeit widme ich meinem Großvater

Dr. med. Will Müller-Jensen

(Neurologe und Psychiater)

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	7
2	GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG.....	9
3	DEFINITIONEN.....	11
4	MORPHOLOGIE UND NEUROPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	14
4.1	PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE	14
4.1.1	MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI BILDGEBENDEN VERFAHREN DER PVL...	14
4.1.2	NEUROPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DER PVL	18
4.2	DIE PERINATALE TELENZEPHALE LEUKOENZEPHALOPATHIE	27
4.2.1	NEKROSEN.....	27
4.2.2	AKUT GESCHÄDIGTE GLIA	27
4.2.3	HYPERTROPHE ASTROZYTEN.....	27
4.2.4	AMPHOPHILE GLOBULI	28
5	HÄUFIGKEIT	30
6	DIAGNOSTIK	31
6.1	SONOGRAPHIE	31
6.2	KERNSPINTOMOGRAPHIE (MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY = MRT)	32
6.3	COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT).....	33
6.4	DOPPLER-SONOGRAPHIE.....	34
6.5	ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG).....	34
6.6	EVOZIERTE POTENTIALE	35
6.7	KLINISCHE UNTERSUCHUNG.....	36
6.8	WEITERE DIAGNOSTIK	37
7	KLINIK	38
7.1	ZEREBRALPARESE.....	38
7.2	VISUELLE STÖRUNGEN	40
7.3	GEISTIGE BEHINDERUNG	41
7.4	EPILEPSIE	41
7.5	VERBINDUNG MIT SELTENEN KRANKHEITEN	41

8	ÄTIOLOGIE	43
8.1	RISIKOFAKTOREN	43
8.1.1	NIEDRIGES GEBURTSGEWICHT	43
8.1.2	GESTATIONSALTER	43
8.1.3	HYPOTENSION UND ISCHÄMIE	44
8.1.4	BLUTDRUCKAUTOREGULATION	45
8.1.5	STÖRUNGEN DES HERZENS	46
8.1.6	HYPOKAPNIE	47
8.1.7	HYPOXIE.....	48
8.1.8	BEATMUNGSTHERAPIE	48
8.1.9	MEDIKATION	49
8.1.10	HYPERBILIRUBINÄMIE.....	50
8.1.11	ABRUPTIO PLACENTAE	50
8.1.12	VORZEITIGER BLASENSPRUNG.....	50
8.1.13	INFEKTIONEN.....	51
8.1.14	WEITERE RISIKOFAKTOREN	52
8.2	PATHOGENETISCHE ÜBERLEGUNGEN	53
8.2.1	ZEREBRALE DURCHBLUTUNG	53
8.2.2	VASKULÄRE STRUKTUR.....	53
8.2.3	PATHOMECHANISMUS AUF ZELLULÄRER EBENE	55
8.2.4	FAZIT	59
9	PROGNOSE.....	60
10	PRÄVENTION.....	61
11	FALLDARSTELLUNGEN.....	62
11.1	ANDREAS A. NI: 5617	64
11.1.1	BEFUNDERHEBUNG	64
11.1.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	75
11.2	BERND B. NI: 7079.....	76
11.2.1	BEFUNDERHEBUNG	76
11.2.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	82
11.3	CHRISTOF C. NI: 5551	83
11.3.1	BEFUNDERHEBUNG	83
11.3.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	85
11.4	DIANA D. NI: 5937	86

11.4.1	BEFUNDERHEBUNG	86
11.4.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	89
11.5	EMIL E. NI: 6431.....	90
11.5.1	BEFUNDERHEBUNG	90
11.5.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	92
11.6	FELICITAS F. NI: 6001	93
11.6.1	BEFUNDERHEBUNG	93
11.6.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	98
11.7	GABRIEL G. NI: 6557.....	99
11.7.1	BEFUNDERHEBUNG	99
11.7.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	103
11.8	HANS H. NI: 5558.....	104
11.8.1	BEFUNDERHEBUNG	104
11.8.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	105
11.9	IVAN I. NI 6475.....	106
11.9.1	BEFUNDERHEBUNG	106
11.9.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	108
11.10	JOHN J. NI: 7611	109
11.10.1	BEFUNDERHEBUNG.....	109
11.10.2	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	110
12	<u>ABSCHLUßDISKUSSION UND AUSBLICK.....</u>	111
13	<u>LITERATUR.....</u>	116
14	<u>ANHANG AUSFÜHRLICHE BEFUNDERHEBUNG.....</u>	132

1 Einleitung

In den letzten Jahren hat eine neonatale Erkrankung zunehmend an Bedeutung gewonnen: Die Periventrikuläre Leukomalazie. Sie ist eine Krankheit, die hauptsächlich bei Frühgeborenen auftritt und mit nekrotischen Veränderungen der periventrikulären weißen Substanz einhergeht.

Der Hauptgrund dafür liegt sicherlich in der Verbesserung der medizinischen Möglichkeiten und in der Erhaltung des Lebens von Frühgeborenen. Heutzutage ist das schon ab der 22. Schwangerschaftswoche möglich (Allen, 1993).

Bereits 1843 erkannte W.J. Little einen Zusammenhang zwischen Frühgeburt, Asphyxie und einer später auftretenden spastischen Lähmung (Little, 1843). In neuerer Zeit haben Banker & Larroche (1962) den Begriff der Periventrikulären Leukomalazie geprägt und eine ausführliche neuropathologische Studie vorgelegt (siehe Kapitel 2). In den letzten Jahren sind die Publikationen zu dem Thema stark angestiegen. Bei einer Medlinerecherche findet man vor 1983 keinen Artikel zu dem Thema, während ab 1985 die Publikationen sprunghaft ansteigen (vermutlich mit der Einführung der Sonographie) auf ca. 30 pro Jahr. Für das Jahr 1997 sind schon 72 Artikel bei Medline auffindbar mit dem Suchbegriff „Leucomalacia“.

Wie oben bereits erwähnt, hat gerade für die Kliniker seit Einführung der Sonographie die Periventrikuläre Leukomalazie an Bedeutung gewonnen, denn man kann diese Krankheit hiermit gut darstellen und es ergibt sich eine gute Korrelation zur Prognose und zum weiteren Verlauf der Erkrankung (siehe Kapitel 6).

Aus neuropathologischer Sicht kommen für die Vulnerabilität des unreifen Gehirns zwei Mechanismen besonders in Betracht, die zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht abgeschlossen sind, bzw. gerade erst begonnen haben. Zum einen ist die komplexe Differenzierung der Gliazellen in Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia noch nicht abgeschlossen, und zum anderen hat die Bemerkung gerade erst begonnen. Dieses und andere pathogenetische Faktoren führen dazu, daß im Vergleich zum erwachsenen Gehirn eine andere Reaktionsweise gegenüber Schädigungen hervorgerufen wird (Kapitel 7).

Allerdings ist in der Nomenklatur dieser Erkrankung unter den Neuropathologen eine Begriffsverwirrung entstanden, und zwar durch die Einführung des Begriffes „Perinatale

Telenzepale Leukoenzephalopathie“. Gilles & Murphy haben diesen Begriff 1969 eingeführt und wollten die Periventrikuläre Leukomalazie darunter subsumieren. Dieses Konzept hat sich nicht auf breiter Basis durchgesetzt (Die Medline-Recherche ergab unter dem Suchbegriff: „perinatal telencephalic Leucoencephalopathy“ insgesamt nur acht - meist vor 1976 erschienene- Arbeiten). Außerdem beschreiben Gilles & Murphy (1969) und Leviton & Gilles (1983) noch weitere pathomorphologische Veränderungen unter diesem Krankheitsbild, darauf wird in Kapitel 4.2 Die Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie ausführlich eingegangen.

In der vorliegenden Untersuchung werden 10 Einzelfälle dargestellt. Davon wiesen drei eine „Periventrikuläre Leukomalazie“ und sieben eine „Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie“ auf, wobei jeder Fall ausführlich dargestellt und mit vorherigen Ausführungen der Literatur bezüglich Pathogenese, Morphologie und klinischen Symptome verglichen wird.

Am Ende wird diskutiert, ob es sich wirklich um ein und dieselbe Erkrankung handelt, oder ob sich die beiden Erkrankungen voneinander unterscheiden und separieren lassen.

2 Geschichtliche Entwicklung

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, stellte Little zum erstenmal einen Zusammenhang zwischen Frühgeburt, Asphyxie und einer spastischen Lähmung her. Er erwähnte dabei zwei ätiologische Faktoren: Einmal die angeschlagene mütterliche Gesundheit und zweitens die Unreife des Neugeborenen. Er betonte dabei, daß kein spezifisches Trauma als Auslöser für die Spastizität vorliegen mußte. Geistige Behinderung und Spastizität z.T. aller Extremitäten waren zwei vorherrschende klinische Symptome. Die Spastik war nicht immer symmetrisch, und schwerer in den Beinen ausgeprägt als in den Armen. Epilepsie war eine gelegentliche Komplikation. Wie noch in Kapitel 7 gezeigt wird, sind die oben genannten Symptome ebenfalls vorherrschend bei einer Periventrikulären Leukomalazie, wobei die von Little genannten Symptome sicherlich durch verschiedene perinatale Hirnschädigungen ausgelöst wurden und nicht nur die Periventrikuläre Leukomalazie betreffen (Siehe auch Kapitel 3 Seite 11). Little war also der erste, der, allerdings noch sehr allgemein, auf Komplikationen des Geburtsprozesses aufmerksam machte und sie mit der klinischen Symptomatik in Verbindung brachte.

Virchow war der Erste, der die pathologischen Veränderungen der Hirnsubstanz beschrieb. Es waren gelb-weißliche Herde der periventrikulären weißen Substanz. Auch wenn seine mikroskopischen Schnitte noch ungefärbt waren, konnte er bereits Zonen mit Gliazellhyperplasie, Gliadestruktion, fettige Veränderungen der Glia substanz, Hyperämie und Gewebszerstörung feststellen. Er interpretierte es allerdings als Enzephalitis (die sog. Virchow'sche kongenitale Enzephalomyelitis). Er bezweifelte diese Theorie aber selber, da bei vielen Müttern kein Infekt vorgelegen hatte (Virchow, 1867).

Zur selben Zeit publizierte Parrot eine Reihe von Schriften über diese pathologischen Befunde. Er nannte es „diffuse interstitielle Steatose“. Da nur die periventrikuläre weiße Substanz betroffen war, während die Stammganglien und die graue Substanz verschont blieben, vermutete er einen Zusammenhang mit einer Mangel durchblutung und Malnutrition dieser Bereiche, die am weitesten entfernt von der Blutversorgung im unreifen Gehirn gelegen sind (Banker & Larroche, 1962).

Die Nekrosen der weißen Substanz wurden noch von Schwartz und Rydberg beschrieben, bevor Banker & Larroche in einer ausführlichen neuropathologischen

Studie den Begriff der Periventrikulären Leukomalazie prägten. Sie untersuchten an 51 Frühgeborenen die pathologischen Veränderungen und beschrieben die typischen Veränderungen von Koagulationsnekrosen mit Axonaufreibungen, reaktiven Mikrogliaansammlungen mit Vergesellschaftung von Astrozyten in späteren Stadien. Makroskopisch zeigten sich Prädilektionstellen um die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel im weißen Mark. Bis zum Anfang der 80er Jahre war es dann wieder etwas ruhiger um die Krankheit und es begann die o. g. Verwirrung der Nomenklatur. Gilles & Murphy (1969) und Leviton & Gilles (1983) versuchten den Begriff der perinatalen telencephalen Leukoencephalopathie (PTL) zu etablieren, und beschrieben dabei pathologische Veränderung der weißen Substanz durch fokale Nekrosen, Gliose, hypertrophe Astrozyten oder durch sog. Amphophile Globuli.

Durchgesetzt hat sich heute jedoch der Begriff der Periventrikulären Leukomalazie. Dieser Begriff ist mittlerweile reserviert für die prä-, peri-, oder postnatale Schädigung der weißen Substanz mit den typischen pathologischen Veränderungen.

Somit leite ich direkt über zu den unterschiedlichen Definition der Krankheitsbilder.

3 Definitionen

Die PVL und die PTL gehören zu den perinatalen Hirnschädigungen, die von den Embryopathien, Fetopathien, Chromosomenaberrationen und den Malformationen (Miß-, Fehlbildungen) zu differenzieren sind. Zu den perinatalen Hirnschädigungen gehören ebenfalls die Porenzephalie, die Rindenatrophie, der Status marmoratus und Marklagerzysten. Ich gehe hier nun kurz auf die einzelnen Schädigungen ein, um sie von der PVL und der PTL zu differenzieren.

Die **Porenzephalie** ist eine umschriebene Höhlenbildung mit glattwandiger Begrenzung, die mit den Ventrikelräumen und/oder dem Subarachnoidalraum kommunizieren kann. Man nimmt an, daß sie aufgrund einer Ischämie des Gehirns in utero zustandekommt, bevor die Cortexentwicklung abgeschlossen ist. Das Risiko ist besonders hoch bei Kindern mit Herzfehlern, die eine Embolie verursachen (Kinney & Armstrong, 1997; Cervós-Navarro & Ferszt, 1989).

Rindenatrophie, oder auch Lobäre Sklerose genannt, ist eine ischämische Schädigung, die nicht nur auf die Hirnrinde beschränkt ist, sondern auch größere Anteile der Marksubstanz eines Lappens in Mitleidenschaft zieht. Die Folge ist eine Atrophie und gliotische Vernarbung. Prädilektionsorte sind die Versorgungsgebiete der großen Hirnarterien. Die Störung kann sich über eine ganze Großhirnhemisphäre ausdehnen (Schlote & Riede, 1989).

Beim **Status marmoratus** sind die Stammganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus und Thalamus) geschrumpft und bieten infolge eines fokalen Nervenzellverlusts mit Gliose und pathologischer Verdichtung markhaltiger Fasern ein weißlich marmoriertes Aussehen. Betroffen sind vor allem termingerecht geborene Säuglinge (Krämer, 1989).

Marklagerzysten sind Residuen intrazerebraler Blutungen, die auch mit Einbruch in den Ventrikel einhergehen können. Es können eine oder mehrere Blutungen vorliegen, sie entstehen unterhalb des Ependyms entlang des Ventrikelsystem. Neuropathologisch finden sich hämosideringefärbte Marklagerhöhlen (Cervós-Navarro & Ferszt, 1989).

Diese eben genannten Störungen können alle eine infantile Zerebralparese hervorrufen und sind neuropathologisch voneinander abzugrenzen.

Der Begriff der „**Periventrikulären Leukomalazie**“ (PVL) wurde 1962 von Banker & Larroche geprägt. Sie definierten die Periventrikuläre Leukomalazie als nekrotische disseminierte punktförmige Veränderung der periventrikulären weißen Substanz, sog. „white Spots“ (Banker & Larroche, 1962, S. 394). Histologisch beschrieben sie:

1. Koagulationsnekrosen, umgeben von aufgetriebenen Axonen (sog. Retraction-balls)
2. Mikrogliaaktiviation
3. Hypertrophe Astrozyten
4. Makrophageneinwanderung
5. Gefäßproliferationen (Banker & Larroche, 1962)
(siehe auch Kapitel 4.1.2 Neuropathologische Veränderungen)

Sie stellten dabei fest, daß die Periventrikuläre Leukomalazie hauptsächlich bei Frühgeborenen <34 Schwangerschaftswoche auftritt, die in irgendeiner Form eine Anoxie erlitten hatten. Die klinischen Spätfolgen waren eine spastische Diplegie und geistige Behinderung (Banker & Larroche, 1962).

Der Begriff „**Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie**“ (PTL) wurde von Gilles und Murphy (1969) geprägt. Sie wollten damit einen Oberbegriff schaffen, der die Periventrikuläre Leukomalazie mit einschließt. Sie definieren die Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie durch verschiedene histopathologische Befunde, die bis heute ihre Gültigkeit haben und die ich auch hier zugrundelege. Diese Befunde können einzeln und diskret vorliegen, als auch gemeinsam und in den verschiedenen Variationen miteinander vergesellschaftet sein. Es wurden dabei vier Befunde unterschieden:

1. Amphophile Globuli
2. hypertrophe Astrozyten
3. akute gliöse Schädigung
4. nekrotische Herde (Leviton & Gilles, 1983)
(siehe auch Kapitel 4.2. Die Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie)

Rorke kritisiert diesen Begriff und meint, daß er nur zur terminologischen Verwirrung beiträgt (Rorke, 1992). Volpe sieht die Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie als Frühform der Periventrikulären Leukomalazie an (Volpe 1994).

Die **Zystische Periventrikuläre Leukomalazie** ist ein Terminus, der hauptsächlich von Klinikern gebraucht wird, und vor allem sonographisch darstellbar ist. Hierbei lassen sich zystische Läsionen bis zu einem Zentimeter Durchmesser sonographisch, als auch im MRT - im Bereich des periventrikulären Marks - nachweisen. Zusätzlich ist dieser Terminus sinnvoll in der Klassifikation der Periventrikulären Leukomalazie, weil hierdurch eine prognostische Aussage möglich ist. Neugeborene mit sonographisch nachweislicher „zystischer Periventrikulärer Leukomalazie“ haben eine schlechtere neurologische Prognose (Regev, 1995, Hayakawa, 1994; Fazzi, 1994; Rogers, 1994; Fujimoto, 1994a; Rademaker, 1993; De Vries, 1993, 1992b; Graham, 1987). Dabei ist sie differentialdiagnostisch von der Porenzephalie abzugrenzen (Siehe S. 11), die neuropathologisch völlig verschieden aussieht (siehe auch Kapitel 4.1.2 Neuropathologische Veränderungen der PVL).

Als letzte in diesem Kapitel sei noch die **nicht periventrikuläre Nekrose der weißen Substanz** erwähnt, auch subkortikale Leukomalazie genannt. Hiermit werden Läsionen beschrieben, die sich nicht direkt im periventrikulären Mark befinden, also z.B. im Zerebellum oder auch im Corpus callosum. Interessanterweise werden auch diese Läsionen mittlerweile Periventrikuläre Leukomalazie genannt mit der genauen Nennung des entsprechenden Ortes z.B. bei Coley (1997): „Cystic periventricular leukomalacia of the corpus callosum“.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der von Banker & Larroche geformte Begriff der Periventrikulären Leukomalazie sich in der Klinik auf breiter Front durchgesetzt hat. Er beschreibt eine Läsion der weißen Substanz mit typischen morphologischen Veränderungen, die in Kapitel 4 Morphologie und neuropathologische Veränderungen ausführlich dargestellt werden. Die PTL zeigt ebenfalls typische morphologische Veränderungen, die allerdings vor allem für die Neuropathologie von besonderem Interesse sind.

4 Morphologie und neuropathologische Veränderungen

Morphologisch möchte ich in zwei Rubriken unterteilen.

Erstens die morphologischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren mit dem Schwerpunkt der sonographischen Besonderheiten bei der PVL, weil diese in der Klinik von größter Bedeutung sind und damit auch die neuropathologische Relevanz unterstreichen.

Zweitens die neuropathologischen Veränderungen, unterteilt in makroskopische und mikroskopische Befunde.

4.1 Periventrikuläre Leukomalazie

4.1.1 Morphologische Veränderungen bei bildgebenden Verfahren der PVL

Hier hat sich der Ultraschall als dominierendes Diagnostikum herausgestellt. Ich werde im Kapitel 6 Diagnostik genauer auf Vorteile, Korrelation und Besonderheiten der bildgebenden Verfahren eingehen. Ich beschreibe jetzt die Veränderungen, die gesehen werden können, wenn ein erfahrener Untersucher die PVL feststellt.

In der ersten postnatalen Woche sind in der Regel noch keine groben pathologischen Veränderung zu sehen, deshalb empfehlen die Sonographeure - auch aus Gründen der Kostenersparnis - ein Screening erst nach der ersten Lebenswoche durchzuführen (Goetz, 1995; Boal, 1995). Auch Jorch (1993) weist darauf hin, daß sich bei über der Hälfte der betroffenen Frühgeborenen das Anfangsstadium der PVL (Echodensität) erst jenseits der ersten Lebenswoche beobachten läßt, während die von der subependymalen Matrix ausgehende Hirnblutung zu 90 % innerhalb der ersten drei Lebenstage auftritt und gleich sonographisch nachgewiesen werden kann (Nwaesei, 1988; Trounce, 1986, Jorch, 1993).

Im Gegensatz dazu wird in der Literatur ein Fall beschrieben, bei dem schon antepartum durch eine transvaginale Sonographie eine Periventrikuläre Leukomalazie festgestellt wurde (Achiron, 1993). Das sind natürlich nur Einzelfälle und daran ist zu sehen, wie untersucherabhängig die Ultraschalldiagnostik ist.

Die Akutphase der Nekroseentstehung lässt sich sonographisch allerdings gut erkennen. Hierbei lassen sich diffuse periventrikuläre Echodensitäten nachweisen. Insbesondere wenn sie über mehrere Tage bestehen bleiben (prolonged flares), sind sie ein Hinweis auf die PVL. Rasch schwindende flauere Echoverstärkungen sieht man im Gegensatz dazu bei vielen neugeborenen Kindern in den ersten Lebenstagen. Dabei liegt wohl keine Nekrose zugrunde (Jorch, 1993). Hirsch interpretiert sie als fokales Hirnödem; er konnte schon ab dem 2. Lebenstag die sog. „prolonged flares“ nachweisen (Hirsch, 1994).

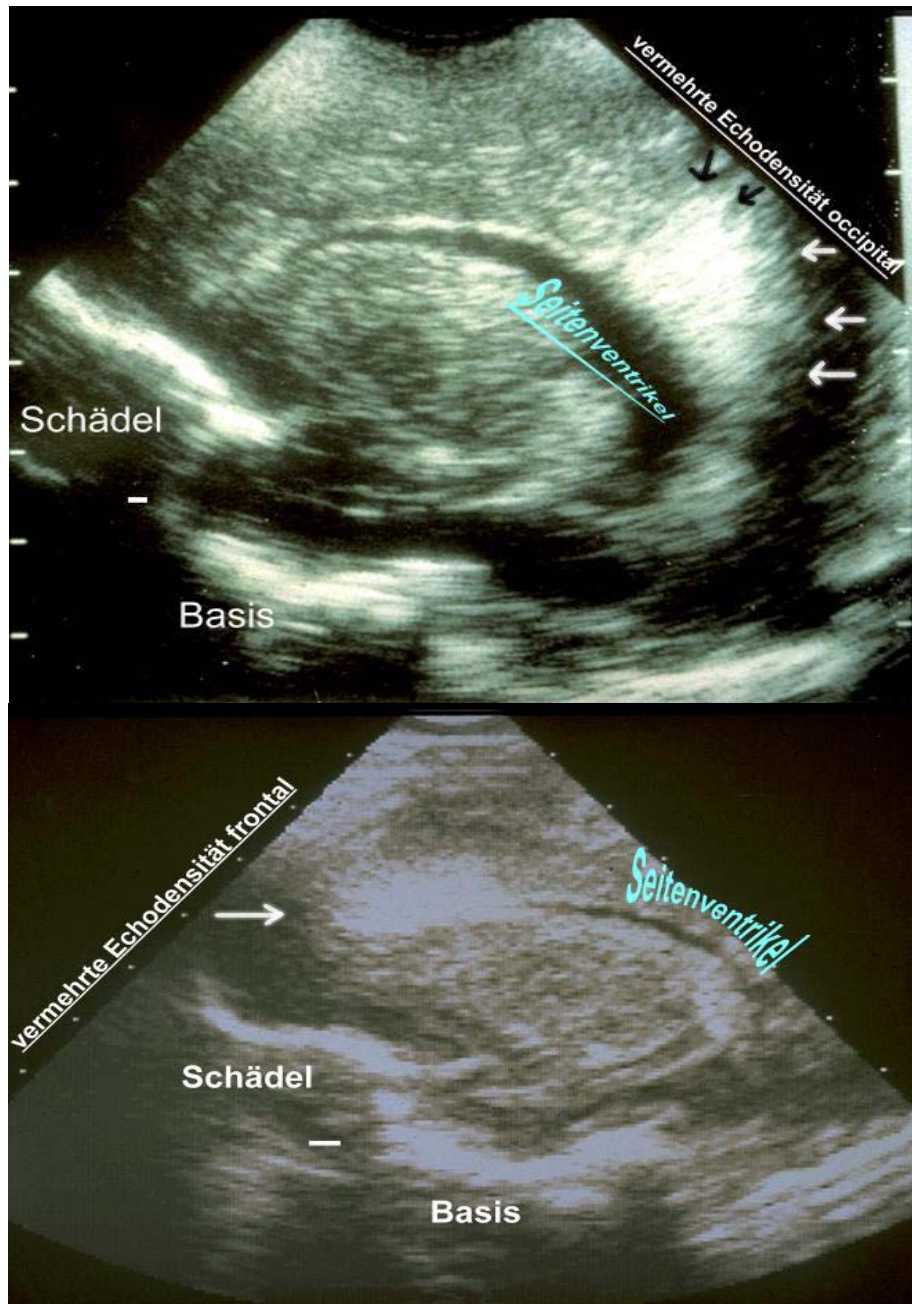


Abbildung 1: Sonographiebilder vermehrter Echodensität oben occipital unten frontal bei Kindern in der 2. Lebenswoche (mit freundlicher Genehmigung der Kinderuniversitätsklinik Frankfurt am Main, Dr. med. Rettwitz-Volk)

Frühestens zwei Wochen nach der Entstehung von kleinen Nekrosen lassen sich dann Zysten in den Bereichen der früheren Echodensitäten nachweisen. Diese können eine unterschiedliche Größe, Anzahl und Lokalisation aufweisen (Jorch, 1993). Laut Hirsch (1994) sind polyzystische Areale frühestens am achten Lebenstag darstellbar und gehen nach einem halben Lebensjahr in eine sonographisch wenig auffällige Glieararbe über.

Nicht vor der achten Woche schrumpfen diese Zysten wieder unter die Nachweisgrenze des Ultraschallgerätes. Nur große Zysten bleiben noch sichtbar. (Jorch, 1993)

Die kleineren Zysten konfluieren mit den Seitenventrikeln, so daß dann sonographisch eine Ventrikelerweiterung zu sehen ist (Jorch, 1993).

Es lassen sich im Ultraschall nach Jorch vier Stadien unterscheiden:

- I. Prolongierte Echodensität (prolonged flares)
- II. Befundrückbildung
- III. Zystenbildung
- IV. Ventrikelerweiterung (Jorch, 1993, 568).

Hirsch unterscheidet sonographisch 3 Stadien der ischämischen oder hypoxischen Schädigung des Gehirns:

- I. echoreiche Ödemzonen.
- II. Kolliquationszysten.
- III. Fibrosierung oder sonomorphologische Restitutio ad integrum (Hirsch, 1994).

Kleine Nekrosen können dem sonographischen Nachweis vollständig entgehen (Jorch, 1993).

Mittlerweile hat sich das MRT immer mehr verbreitet, und es lassen sich dabei Nekrosenentstehung, Gliose und Ventrikelerweiterung noch genauer erkennen.

Barkovich hat die pathologischen MRT Veränderungen bei Asphyxie abhängig vom Gestationsalter dargestellt. Bei Kindern mit Geburt in der 24.–26. SSW lassen sich eine minimale Gliose und ein leicht vergrößertes Ventrikeltrigonum sehen, bei Geburt in der 28.–34. SSW unterschiedlich dilatierte Ventrikel und periventrikuläre Gliose; ab der 36. SSW milde subkortikale Atrophie, Gliose der periventrikulären und tiefen weißen Substanz; bei termingerechten Geburten subkortikale Gliose und Atrophie der weißen Substanz in den vaskulären Grenzgebieten. Bei Kindern mit Geburt in der 44. Bis 46.

SSW sieht man subkortikale Gliose und Atrophie der weißen Substanz, allerdings mit Aussparung der periventrikulären Region (Barkovich, 1990).

Weiterhin lassen sich im MRT die pathologischen Veränderungen noch wesentlich länger verfolgen, als das beim Ultraschall wegen des Verschlusses der Sutura sagittalis möglich ist. Skranes hat Kinder im Alter von einem Jahr und im Alter von sechs Jahren nachuntersucht. Sie konnte die PVL-Morphologie (Gliose und Ventrikelerweiterung) mit den klinischen Symptomen teilweise korrelieren (Skranes, 1998a, 1998b, 1992).

4.1.2 Neuropathologische Veränderungen der PVL

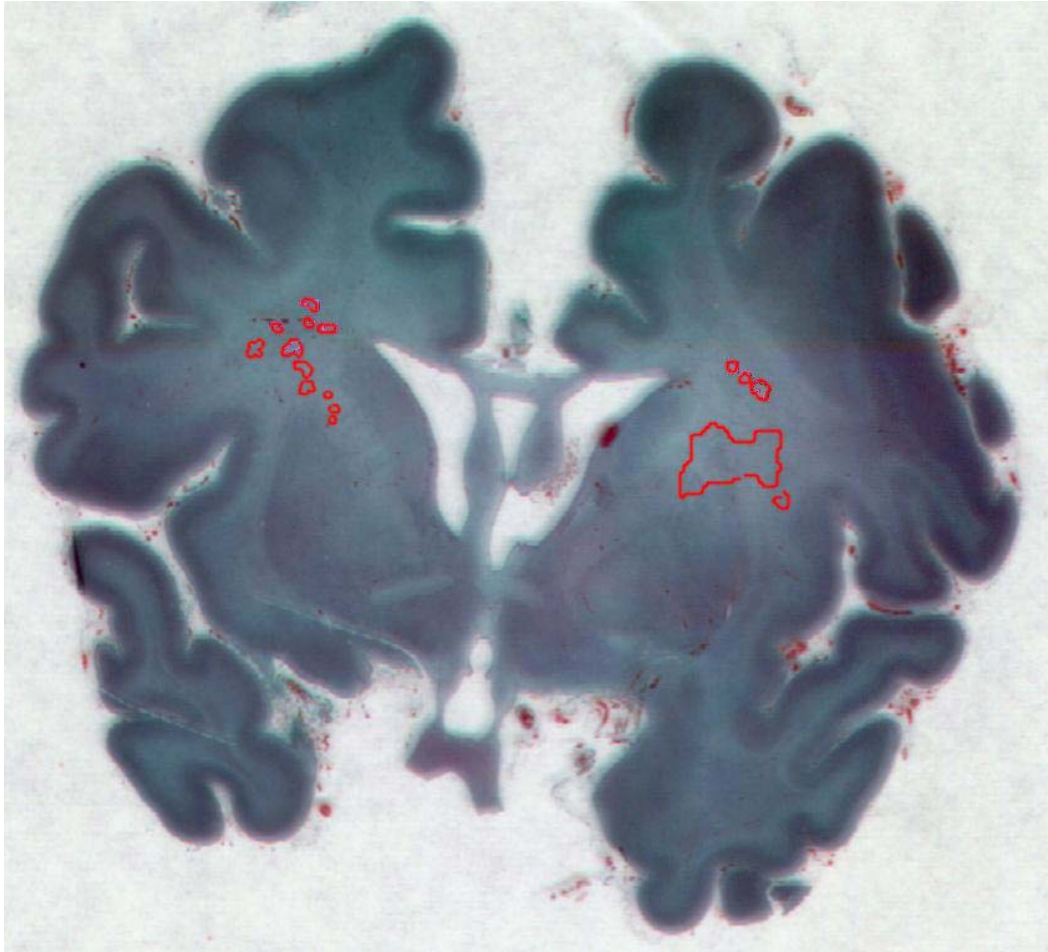
Im Vordergrund dieser Arbeit stehen natürlich die neuropathologischen Veränderungen, unterteilt in makroskopische und mikroskopische Befunde.

4.1.2.1 Makroskopisch

Akute Nekrosen der weißen Hirnsubstanz imponieren durch Gebiete, in denen Verflüssigungen oder Kavitationen auftreten. Sie können mit oder ohne Blutung als weiße oder weiß-gelbliche Punkte von 3-6 mm Durchmesser auftreten. Sie sind um die Seitenventrikel angeordnet. Die Gewebszerstörung geht vom Ventrikel aus in das Centrum semiovale und gelegentlich bis hin zu der subcorticalen weißen Substanz. Fokale Läsionen treten am häufigsten um die Vorder- oder Hinterhörner der Seitenventrikel auf. Ebenso können sie auch am Mittelteil des Ventrikels anliegend gefunden werden (Kinney & Armstrong. 1997).

Hier verläuft der Tractus corticospinalis, der Nervenbahnen der motorischen Rinde mit dem Rückenmark verbindet, und die radiatio optica, die die Nervenbahnen vom Corpus geniculatum laterale zur okzipitalen Sehrinde leitet (siehe auch Abbildung 10) (Jorch, 1993). Die klinische Symptomatik, die daraus erfolgt, wird in Kapitel 7 Klinik genau beschrieben.

In der chronischen Phase (bzw. länger zurückliegende akute Nekrose) der PVL ist die weiße Substanz etwas faltig, eingezogen oder zystisch. Diese zystischen Veränderungen können uni- aber auch multilokulär verstreut sein. Die Ventrikel sind im Bereich der Läsionen erweitert und das Corpus callosum ist in seiner Dicke meist reduziert (Kinney & Armstrong. 1997).



*Abbildung 2: Koronarschnitt mit typischer Ausbreitung der PVL. [Fall: Andreas A. NI: 5617
Kapitel 11.1]*

4.1.2.2 Mikroskopisch

4.1.2.2.1 Koagulationsnekrosen

Akute Nekrosen treten als Koagulationsnekrosen auf. In den verschiedenen Färbungen sind sie entweder blasser oder tiefer verfärbt als das umliegende gesunde Gewebe (Kinney & Armstrong 1997). Die Koagulationsnekrosen sind umgeben von aufgetriebenen degenerierten Achsenzylindern (= Axon), diese werden auch als „Retraction-balls“ (oder „clubs“) bezeichnet (Banker & Larroche, 1962, S. 402). 24-48 Stunden nach der Schädigung treten sog. „Retraction-balls“ auf (Kinney & Armstrong, 1997). Diese Veränderung ist typisch für die PVL und unter dem Mikroskop gut abzugrenzen. Wie in den Bildern unten zu sehen, sind sie meist pallisadenförmig angeordnet.

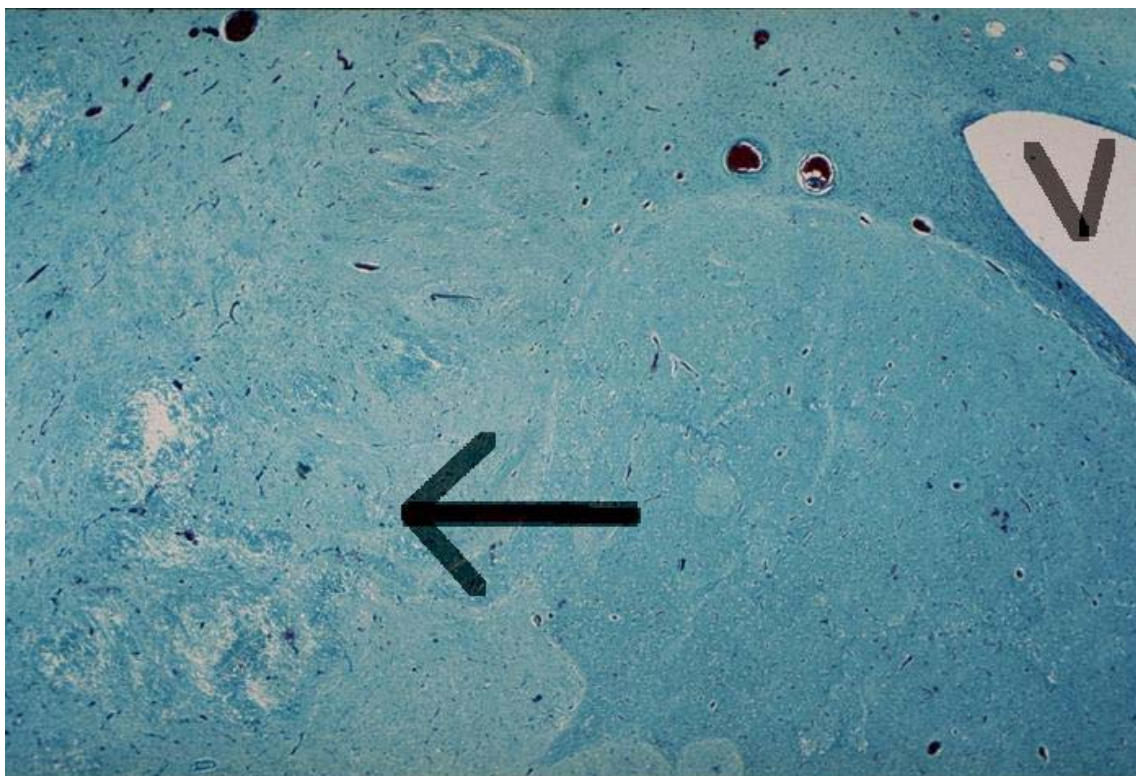


Abbildung 3: Fall Andreas A. NI: 5617, Kapitel 11.1; 20-fache Vergrößerung eines PVL Herdes (Pfeil / V = Ventrikel). Man sieht gut den kreisförmigen nekrotischen Herd im weißen Mark gelegen. Goldnerfärbung

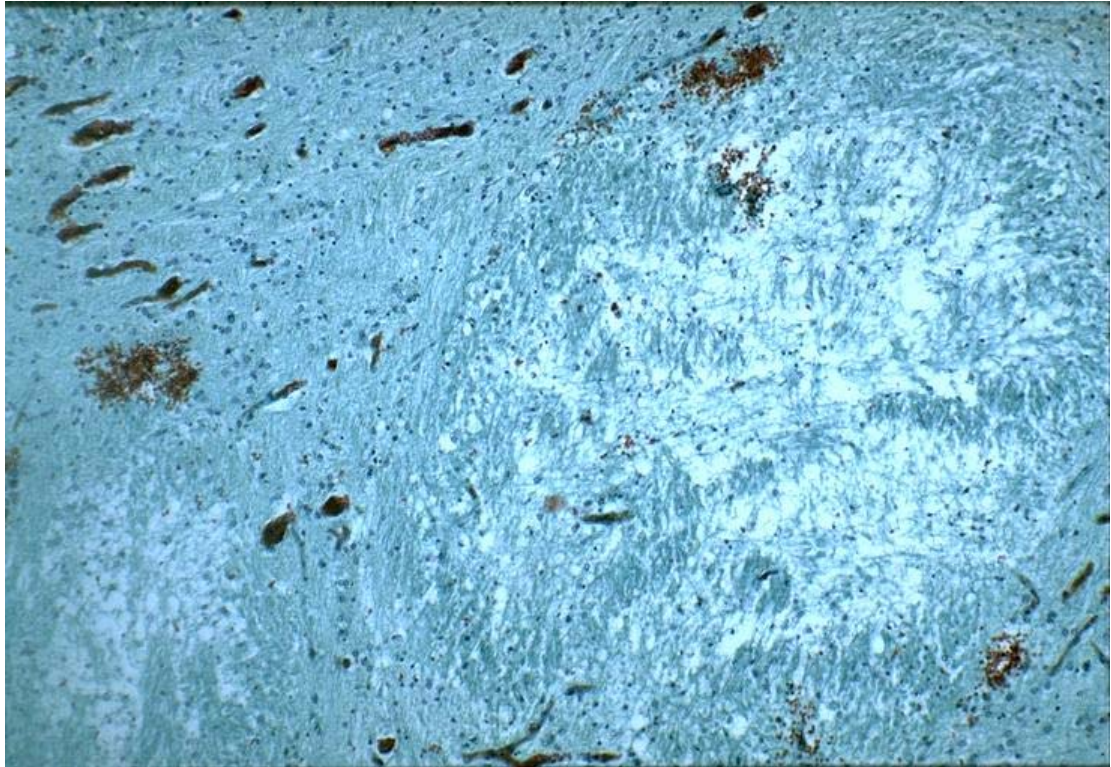


Abbildung 4: Fall Andreas A. NI: 5617, Kapitel 11.1; 100-fache Vergrößerung eines PVL Herdes. Es zeigt sich die pallisadenartige Anordnung der Axone (sog. „Retraction-Balls“). Goldnerfärbung

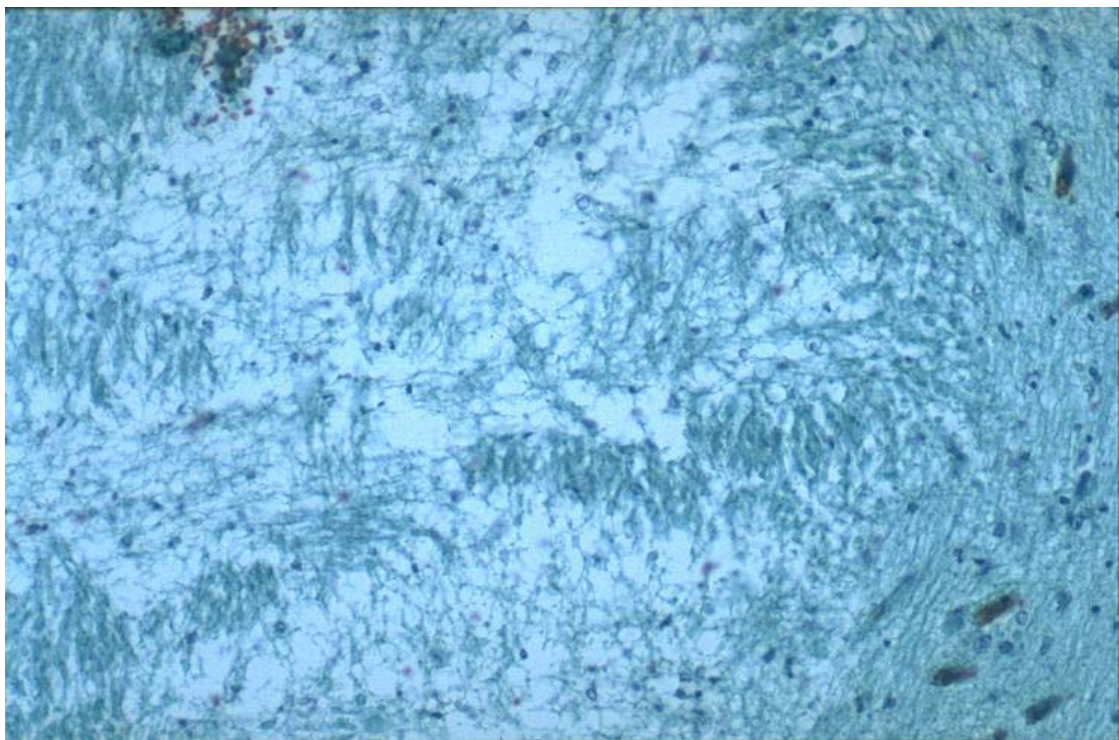


Abbildung 5: Fall Andreas A. NI: 5617, Kapitel 11.1; 200-fache Vergrößerung des obigen PVL Herdes. Hier sieht man gut die aufgetriebenen Axone („Retraction-Balls“).

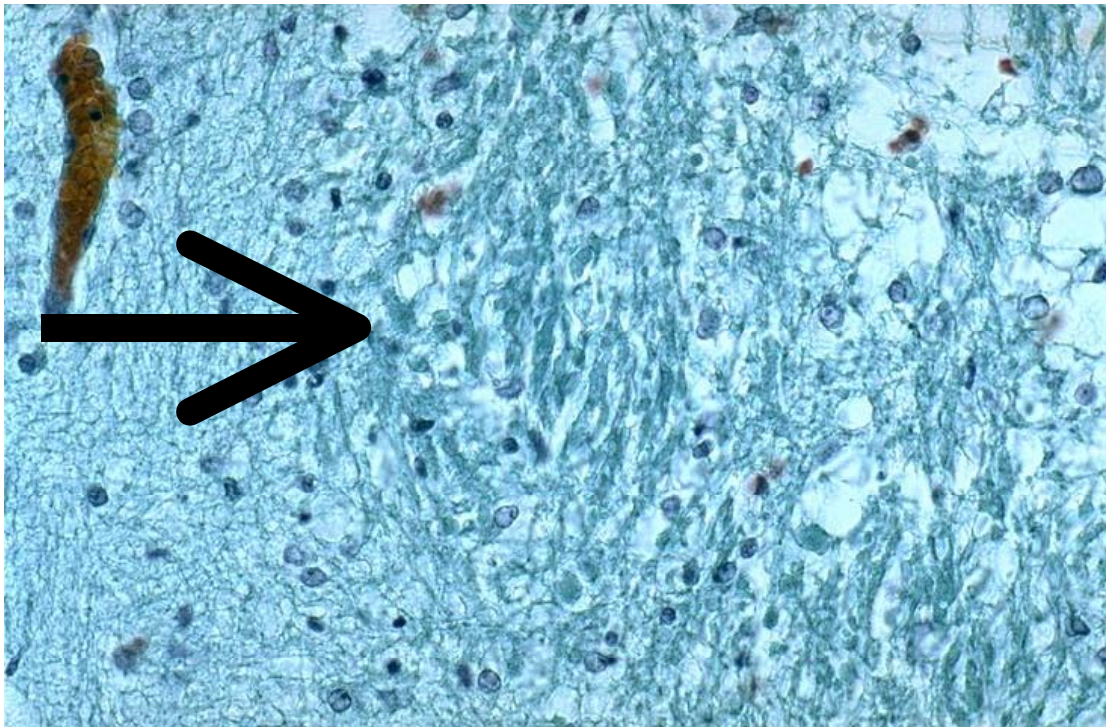


Abbildung 6: Fall Andreas A. NI: 5617, Kapitel 11.1; 400-fache Vergrößerung des vorigen PVL Herdes. Aufgetriebene Axone („Retraction-balls“) und links hypertrophe Astrozyten.

Koagulationsnekrosen ordnen Banker & Larroche der kompletten Ischämie zu, während Liquefaktion¹ und Kolliquationsnekrose eher der partiellen Ischämie zugeordnet werden (Banker & Larroche, 1962).

4.1.2.2.2 Gliazell-Reaktion

Banker & Larroche beschreiben staubähnliche Partikel innerhalb der nekrotischen Areale, sie halten diese für Astrozyten, die durch Karyorrhexis zerstört wurden (Banker & Larroche, 1962).

Reaktive Microglia-Zellen treten innerhalb der **ersten 8 Stunden** auf (Rorke, 1992). Nach ungefähr **12 Stunden** erscheinen zusätzlich reaktive Astrozyten, die sich mit den Mikrogliazellen randständig um den Herd herum anordnen (Banker & Larroche, 1962). Sie werden von Rorke (1992) auch hypertrophe Astrozyten genannt.

¹ Verflüssigung

4.1.2.2.3 Makrophageneinwanderung

Nach ca. fünf Tagen zeigen sich Makrophagen, die in Anhäufungen (Cluster) auftreten. (Banker & Larroche, 1962). Schlote differenziert zwischen Fettkörnchenzellen (Gitterzellen) und lipidhaltigen Gliazellen (lipid-laden Macrophages). Erstere haben einen Bezug zu pathologischen Veränderungen und treten gehäuft bei Totgeburten oder postpartalem Tod auf, während die letzteren unabhängig von Todesursache oder pathologischem Befund festgestellt wurden. In diesem Fall sind die aufgenommenen Lipide, Teile der sich gerade bildenden aber wieder zerfallenden Myelinscheiden. Im ersteren Fall handelt es sich um Abräumvorgänge bei Gewebsschäden (Schlote, 1983).

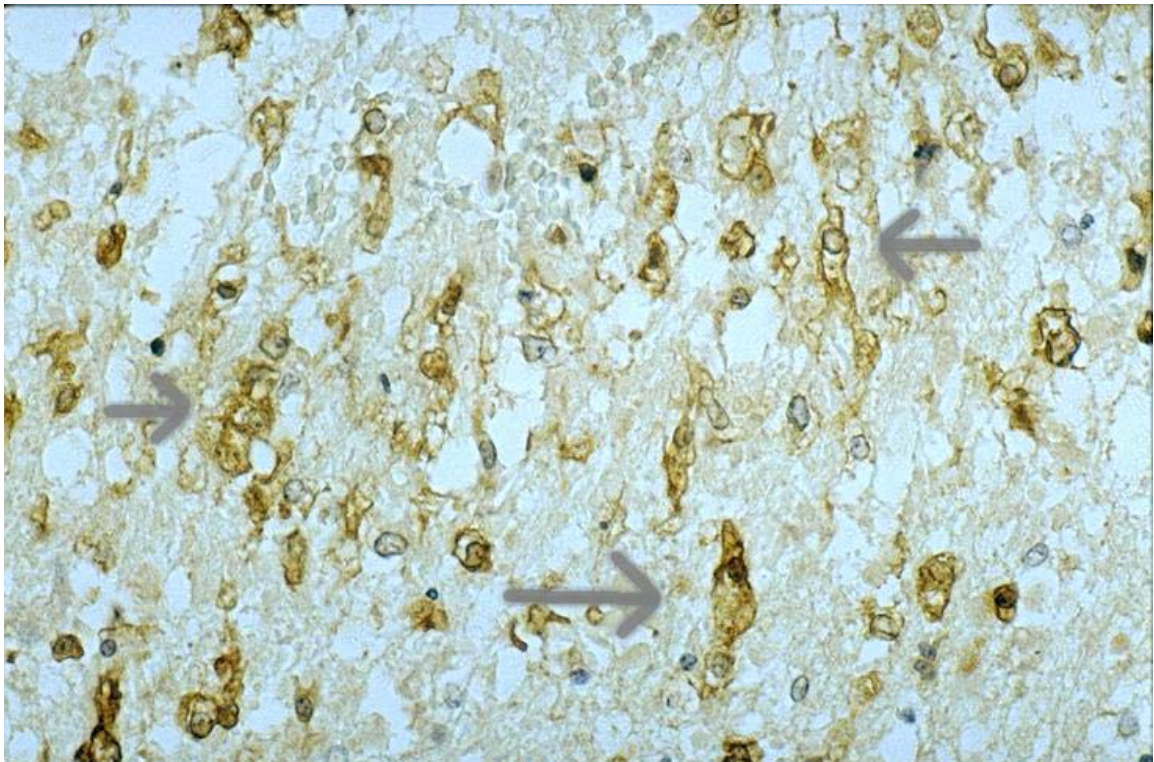


Abbildung 7: Ferritin-Färbung der Mikrogliazellen eines PVL-Herdes mit Makrophagen und Gitterzellen (Pfeile). Fall Andreas A. NI: 5617 Kapitel 11.1.

4.1.2.2.4 Gefäßproliferation

Nach 24 h tritt eine Gefäßproliferation auf. Nach ca. einer Woche werden die Gefäße auffälliger und die Nekrosen sind dicht von Gefäßen umringt.

4.1.2.2.5 Sonstige Veränderungen

Weiterhin können sich in nicht zystischen Foci Eisen und Calciumsalze, basophilen oder metachromatische Granula, aber auch stäbchenartige, unregelmäßig geformte Ablagerungen finden lassen (Kinney & Armstrong, 1997).

Subkortikale Läsionen finden sich bei Säuglingen, die anoxisch zwischen der zweiten Lebenswoche und dem ersten Lebensjahr wurden (Banker & Larroche, 1962). Auch hier zeigte sich Mikroglia proliferation und bei älteren Läsionen noch Makrophagen- und Astrozytenproliferation .

Ein kleiner Vorgriff auf Kapitel 8 Ätiologie sei hier gestattet. Die PVL-Läsionen scheinen im Bereich der gerade entstehenden Myelinisierung stattzufinden. Diese schreitet grob gesagt von ventrikelnah nach ventrikelfern fort (Schlote, 1983), so daß Läsionen die periventrikulär entstehen, sich eher bei Frühgeborenen zeigen. Je älter die Kinder sind, um so weiter distal sind die Läsionen zu finden, wie oben beschrieben, dann subkortikal.

Bei Kindern, die nach ca. einem halben Jahr gestorben sind, läßt sich in der Autopsie eine Bildung von streifig-flächigen Glianarben feststellen. Dieses ist mit der Normalisierung des sonographischen Hirnbefundes zu vereinbaren. Es bleibt dabei unklar, warum es zu einer raschen Änderung des Ultraschallbildes um den 6. Lebensmonat kommt. Eine Verkleinerung der Zysten konnte nicht beobachtet werden, sondern nur deren Konfluenz mit anschließendem völligem Verschwinden. Dabei tritt zeitgleich eine Zunahme des Ventrikelhohlraums auf, die mit einem periventrikulären Substanzverlust der Hirnmaterie zu erklären ist (Hirsch, 1994).

Kleine Nekrosen resultieren in Glianarben, die auch bei zahlreichem Auftreten allenfalls eine geringfügige Schrumpfung der Hirnsubstanz verursachen. Bei Vergrößerung und Verschmelzung der Nekrosen entstehen zunächst Zysten, die sog. zystische Periventrikuläre Leukomalazie (Siehe Kapitel 3 Definition) Die meisten dieser Zysten schrumpfen jedoch, so daß es durch die Volumenverminderung der periventrikulären

Hirnsubstanz später zur Ventrikelerweiterung kommt (Jorch, 1993). Sekundäre Einblutungen treten insbesondere in den Randbezirken von größeren Nekrosen auf (Armstrong, 1974).

4.1.2.2.6 Immunhistochemie

Die Immunhistochemie wird zunehmend auch bei histologischen Untersuchungen der PVL eingesetzt, auch wenn die Publikationen sich dabei in Grenzen halten. Die Immunhistochemie dient vor allem dazu, die Pathogenese der PVL zu ergründen. Ich stelle nun einige Untersuchungen dar, die mittels Immunhistochemie ätiologische Überlegungen anstellen. In Kapitel 8 Ätiologie gehe ich darauf noch genauer ein.

4.1.2.2.6.1 GFAP (glial fibrillary acidic protein)

Das GFAP gilt als Marker für Gliazellvorkommen und Gliazellaktivität. Iida (1993) als auch Deguchi (1997) zeigten, daß GFAP positive Gliazellen häufiger zu finden sind bei PVL-Gehirnen als bei einer normalen Kontrollgruppe. Dabei war ein Unterschied festzustellen zwischen der pränatal und der postnatal eingetretenen PVL. Die pränatal eingetretene PVL zeigte weniger GFAP-positive Zellen und disseminierte Nekrosen der gesamten weißen Substanz. Dagegen waren bei der postnatal eingetretenen PVL Nekrosen und GFAP positive Gliazellen vor allem subkortikal und in der tiefen weißen Substanz nachzuweisen. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit der mangelnden Vaskularisierung der tiefen weißen Substanz (Iida, 1993). Denkbar ist auch ein Zusammenhang mit der fortschreitenden Myelinisierung.

4.1.2.2.6.2 β -Amyloid Precursor Protein

β -Amyloid Precursor Protein (β -APP) - positive Axone konnten bei Frühstadien der PVL nachgewiesen werden. Es zeigten sich sowohl positive Reaktionen bei der mikroglialen Aktivierung in der Frühphase, als auch bei der Astroglie im Zentrum der Axonaufreibungen. Nicht nachweisbar war es in den Endstadien (chronisches Stadium) mit Kavitationen und Neovaskularisierung (Arai, 1995; Meng, 1997; Deguchi, 1997).

4.1.2.2.6.3 Zytokine

Tumor Nekrose Faktor - α (TNF- α) zeigte sich in mehreren Studien deutlich erhöht in Gliazellen in der Nähe der nekrotischen Veränderung (Deguchi, 1996, 1997; Leviton,

1993; Dammann, 1997). Ähnliches gilt für Interleukin 1 und Interleukin 6 (Dammann, 1997; Yoon, 1997a).

Die Autoren schließen daraus, daß Zytokine eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der PVL spielen, z.B. bei intrauteriner Infektion. Hier ergibt sich dann auch ein interessanter therapeutischer Hinweis, daß Substanzen, die Zytokine inhibieren, eine PVL-Prophylaxe sein könnten (Leviton, 1993).

4.1.2.2.6.4 Ferritin und Myelin Basic Protein (MBP)

Ferritin und MBP positive Oligodendrozyten zeigten in Nekrosen oder bei verbreiteter Periventrikulärer Leukomalazie eine deutliche Minderung im Vergleich mit normalen Gehirnen. In den gesunden Arealen der Periventrikulären Leukomalazie war jedoch kein Unterschied festzustellen. Die Myelinisierung zeigte sich also bei der PVL sowohl in den nekrotischen als auch in den gliösen Bereichen deutlich eingeschränkt (Iida, 1995).

4.2 Die Perinatale Telenzepale Leukoencephalopathie

Gilles & Murphy (1969) und Leviton & Gilles (1983, 1984) benutzen diesen Begriff noch ausdrücklich als Oberbegriff und betonen vier histopathologische Befunde.

4.2.1 Nekrosen

Hier verweisen Leviton & Gilles auf die Morphologie der Periventrikulären Leukomalazie, so daß sie hier nicht wiederholt werden muß (Gilles, 1983) (siehe Kapitel 4.1.2.2.1 Koagulationsnekrosen). Die Nekrosen sind zudem kein Spezifikum der PTL, sondern dienen in dieser Arbeit vielmehr der Abgrenzung zur PVL. Die obengenannten Autoren haben allerdings keine deutliche Abgrenzung zur PVL vorgenommen, sondern wollten die PVL unter dem Begriff der PTL subsumieren. Sie erkennen die pathomorphologischen Veränderung der PVL (mit Nekrosen) an, doch ist dies ihrer Meinung nach nur eine Form der PTL. Dabei treten fokale Nekrosen nicht in Kombination mit einer der folgenden pathomorphologischen Veränderung auf (Gilles, 1983). Die folgenden pathomorphologischen Veränderungen können miteinander kombiniert auftreten, doch nicht in Verbindung mit nekrotischen Veränderungen. Ein deutlicher Hinweis darauf, daß Nekrosen (also PVL) von den anderen pathomorphologischen Veränderungen (also PTL) zu differenzieren ist.

4.2.2 Akut geschädigte Glia

Sie verstehen darunter Gliazellen mit noch intaktem, aber hyperchromatischem und geschrumpftem Zellkern. Das Zellkernchromatin kann auch verklumpt sein. Die Zelle ist rundlich und das Zytoplasma stark eosinophil. Die Abgrenzung zu den hypertrophen Astrozyten ist nicht leicht, da diese Schädigung ganz selten isoliert auftritt. Sie ist fast immer mit hypertrophen Astrozyten vergesellschaftet (Gilles, 1983).

4.2.3 Hypertrophe Astrozyten

Ein hypertrophiertes Zytoplasma ist pathologisch. Der hypertrophe Astrozyt zeichnet sich zusätzlich durch ein leicht eosinophiles Zytoplasma aus im Gegensatz zu der Myelinisationsglia, bei der keine Eosinophilie zu erkennen ist. Die hypertrophen Astrozyten enthalten ein sternförmiges eosinophiles Zytoplasma. Die Kerne sind mit

kleinen Bläschen und mit Chromatin punktförmig versehen. Diese zelluläre Veränderung ist mit der Produktion von glialen Fibrillen assoziiert (Gilles, 1983).

4.2.4 Amphophile Globuli

Diese Strukturen bestehen aus kleinen Ablagerungen basophiler (amphophiler) Materie in der weißen aber auch in der grauen Hirnsubstanz. Gewöhnlich sind sie in der Nähe eines Blutgefäßes. Gilles betrachtet die Amphophilen Globuli als Marker der perinatalen Hirnschädigung, da sie deutlich gehäuft bei pathologischen Gehirnveränderungen auftreten. Vermutlich sind es Präzipitate von Plasmaproteinen, da sie in der Nähe von Blutgefäßen auftreten. Somit könnte das auf Membranstabilität der Blutgefäße durch exogene Faktoren hindeuten. Dieses ist zum Beispiel bei Infektion gegeben mit der Ausschüttung von Zytokinen, die ja eine membraninstabilisierende Wirkung haben (Gilles, 1983).

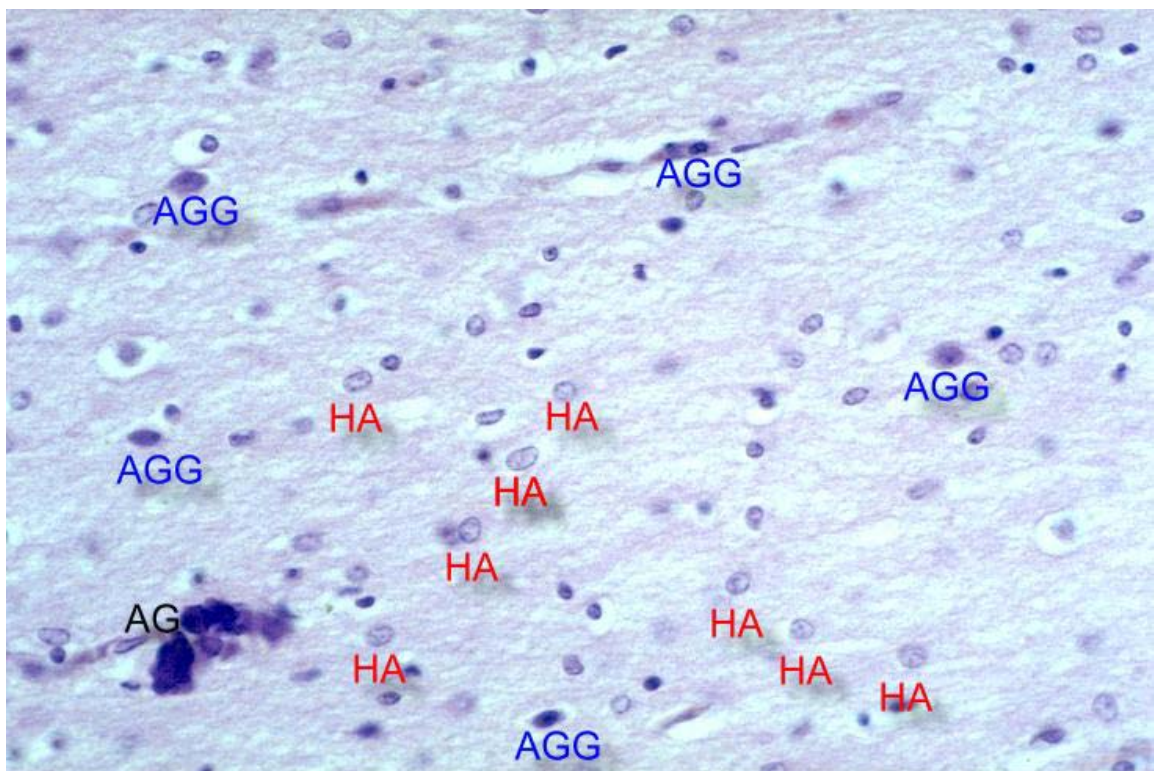


Abbildung 8: Fall Felicitas F. NI: 6001 Kapitel 11.6; rechte Commissura anterior, HE-Färbung, 400fache Vergrößerung.

HA = Hypertrophe Astrozyten, **AGG** = Akut geschädigte Glia, **AG** = Amphophile Globuli

Die Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie wird von Gilles (1983) im Verlauf seiner Untersuchung neu definiert. So definiert er das gemeinsame Auftreten von Amphophilen Globuli und hypertrophen Astrozyten als das Charakteristikum für die Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie. Er begründet das aus seiner Untersuchung heraus, der zufolge diese beiden pathologischen Veränderungen anscheinend dieselben ätiologischen Grundlagen haben. Die Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie ist meist vergesellschaftet mit einer Infektion, sei es Septikämie oder Antibiose des Neugeborenen, oder einem Harnwegsinfekt der Mutter. Endotoxine scheinen bei der Pathogenese der Perinatalen Telenzepalen Leukoenzephalopathie eine wichtige Rolle zu spielen. Allerdings sehen die Autoren darin nicht die einzige Ursache, sondern halten auch eine Mangeldurchblutung mit Hypoxämie oder alle Faktoren gemeinsam für die Ursache der Perinatalen Telenzepalen Leukoenzephalopathie (Leviton, 1984).

5 Häufigkeit

In einer populationsbezogenen Statistik (Neonatalstatistik) wird eine PVL bei **2,3%** der Frühgeborenen unter der 32 Schwangerschaftswoche diagnostiziert. (Neonatalogische Arbeitsgemeinschaft bei der Ärztekammer Westfalen Lippe, 1992). Introspektiven klinischen Studien zufolge liegt die Wahrscheinlichkeit bei **2,3-32,3%** (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich der Inzidenz in verschiedenen Studien

Literaturangabe	Charakteristika	Methode	Anzahl der Patienten	Relative Häufigkeit
Calvert, 1986	GGW < 1500 g	Ultraschall	652	2,3 %
Szymowicz, 1986	GGW < 1000 g	Ultraschall	82	6,1 %
Trounce, 1986	GGW < 1500 g	Ultraschall	200	26 %
Amato, 1987	GGW < 1500 g	Ultraschall	119	6,7 %
Graham, 1987	Zerebralparese mit 18 Monaten	Ultraschall	156	23 %
Tzogalis, 1989	GA < 34 SSW	Ultraschall	81	16,0 %
Mito, 1993	Tod < 28 Tage Postpartal	Autopsie	1970-74 867 1975-79 792 1980-84 501 1985-89 355	15,9 % 22,1 % 16,5 % 14,2 %
Hirsch, 1994	Aufenthalt in der neonatalen Intensivstation	Ultraschall	609	7,3 %
Goetz, 1995	GGW < 1100 g	Ultraschall	115	12 %
Hesser, 1997	GGW < 1500 g	Ultraschall	291	16,8 %
Nzeh, 1997	GGW < 1500 g	Ultraschall	93	23,7 %
Staneva, 1997a,b	Risiko Neugeb. (z.B. mit Krankheit der hyalinen Membran, niedrige APGAR-Scores, Infektion der Mutter, etc.)	Ultraschall	300	32,3 %
Baud, 1998a	25.-32. SSW	Ultraschall	99	20 %

Aus der obigen Tabelle kann man ersehen, daß die Todesfälle der PVL deutlich zurückgehen (Mito, 1993), während die Studien zur klinischen Inzidenz eine steigende Tendenz aufweisen. Vermutlich überleben mehr Neu-, Früh- oder Risikogeborene die Krankheit und damit steigt auch die klinische Relevanz der PVL.

6 Diagnostik

Hierbei beziehe ich mich ausschließlich auf die Periventrikuläre Leukomalazie, die durch bildgebende Verfahren gut nachweisbar ist, während die Perinatale Telenzepale Leukoencephalopathie vom Neuropathologen festgestellt wird.

6.1 Sonographie

Bei der Diagnostik der PVL hat sich die Sonographie als dominierend herausgestellt. Diagnosestellung, Dokumentation und Verlaufskontrolle lassen sich mittels Ultraschall am besten erstellen. Die große Verfügbarkeit der Geräte, die bessere Auflösung und der zunehmende Gewinn an Erfahrung haben dazu geführt, daß die PVL heutzutage immer häufiger diagnostiziert wird (Jorch, 1993).

In der wissenschaftlichen Literatur konnte zwischen sonographischen und postmortalen autopsischen Untersuchungen eine gute Korrelation festgestellt werden (Fawer, 1985; Trounce, 1988a; Nwaesi, 1984; Rushton, 1985). Es gibt allerdings auch skeptische Stimmen, die eher eine schlechte Korrelation zu pathologischen Befunden herausfanden (Baarsma, 1987; Hurum, 1996).

Wichtiger noch ist die Korrelation der Ultraschallbefunde mit der späteren klinischen Symptomatik, um evtl. therapeutische Maßnahmen frühzeitig einzuleiten. Hierbei konnten mehrere Autoren eine befriedigende Korrelation zwischen den Ultraschallbefunden und den späteren neurologischen Symptomen oder visuellen Störungen herstellen (De Vries, 1992a; Rogers, 1994; Appleton, 1990; Allan, 1997; Pidcock, 1990; Rademaker, 1993). Fawer (1987) unterscheidet noch zwischen frontalen Läsionen (Echodensitäten) ohne die Folgen neurologischer Defizite und fronto-parietalen oder fronto-parieto-okzipitalen Läsionen mit konsekutiver, schwerer, neurologischer Behinderung. Auch die Größe der Läsionen ist von prognostischem Wert, denn Neugeborene mit sonographisch nachweislicher „zystischer Periventrikulärer Leukomalazie“ haben ein deutlich erhöhtes Risiko für neurologische Defizite (Regev, 1995; Hayakawa, 1994; Fazzi, 1994; Rogers, 1994; Fujimoto, 1994a; Rademaker, 1993; De Vries, 1993, 1992b; Graham, 1987).

Allerdings können kleine Nekrosen dem sonographischen Nachweis vollständig entgehen. Erst bei einer Vermehrung dieser kleinen Nekrosen werden sie im Ultraschall durch eine Ventrikelerweiterung sichtbar (Jorch, 1993).

Die Sonographie ist stark untersucherabhängig und kann natürlich keine 100%ige Sicherheit geben. Dennoch ist sie das Mittel der Wahl bei der Diagnostik der PVL und sollte als Screening bei Frühgeborenen und/oder bei Komplikationen der Geburt durchgeführt werden (De Vries, 1986). Dabei kann bis zur 2. Lebenswoche gewartet werden, da die meisten Läsionen der PVL erst nach 5-7 Tagen sichtbar werden (Boal, 1995; Siegel, 1993). Daraus folgt natürlich, daß Follow-up Untersuchungen eingeplant werden müssen. Aus forensischen Gründen kann eine Sonographie natürlich schon früher sinnvoll sein, denn eine pränatale PVL läßt sich bereits am ersten Lebenstag feststellen (Staneva, 1997a) oder sogar schon pränatal durch transvaginale Sonographie (Achiron, 1993). Auf die genauen morphologischen Veränderungen ist ja bereits in Kapitel 4.1.1 Periventrikuläre Leukomalazie

Morphologische Veränderungen bei bildgebenden Verfahren eingegangen worden.

6.2 Kernspintomographie (Magnetic Resonance Tomography = MRT)

Das MRT hat sich in den letzten Jahren aufgrund besserer Verfügbarkeit immer mehr in der neonatalen Diagnostik durchgesetzt. Es ist der Sonographie durchaus überlegen in der Darstellung der Periventrikulären Leukomalazie (Triulzi, 1994; Hashimoto, 1996).

Die Korrelation zu Autopsiebefunden der PVL war sehr präzise, bis auf sekundäre Einblutungen, die die periventrikulären Läsionen überdeckten (Schouman-Claes, 1993). Die Ergebnisse von Untersuchungen, die sonographische mit MRT Befunden korrelierten, waren hervorragend (Hayakawa, 1994; De Vries, 1993; Cioni, 1992; Keeney, 1991).

Die weitaus meisten Publikationen verglichen den klinischen Verlauf mit den MRT Befunden. Diese Untersuchungen haben im klinischen Alltag natürlich auch die größte Relevanz. Allgemeine neurologische Defizite zeigten im MRT deutliche Hinweise auf PVL (Bruzzzone, 1994; Millet, 1998; Kuenzle, 1994). Bei Kindern mit Zerebralparese konnte meist eine PVL nachgewiesen werden (Jaw, 1998; Krageloh-Mann, 1992, 1995). Eine spastische Tetraplegie konnte in 75% auf PVL zurückgeführt werden (Hayakawa,

1997). Genauere Angaben zur Lokalisation können bei der spastischen Diplegie gemacht werden. Dabei ist einerseits die weiße Substanz um die Ventrikelvorder- und Hinterhörner vermindert (und damit die Ventrikel dilatiert) (Yokochi, 1991), andererseits das Corpus callosum atrophiert (Hayakawa, 1996) oder beides in Kombination (Fedrizzi, 1996). Auch Hemiplegie konnte mit PVL in Verbindung gebracht werden, allerdings waren die Läsionen z.T. bilateral nachweisbar (Steinlin, 1993). Sehschärfenminderung ist assoziiert sowohl mit PVL-Läsionen bzw. Reduktion der weißen Substanz am Ventrikel peritrigonal, als auch mit einer Atrophie des Sulcus Calcarinus (Lanzi, 1998; Uggetti, 1996). Andere Untersuchungen haben Läsionen der Sehbahn deutlich mit visuellen Defiziten in Verbindung gebracht (Cioni, 1997). Casteels (1997) konnte im MRT die mangelnde Myelinisierung der optischen Bahn für die Sehstörungen verantwortlich machen. Bei Kindern im Alter von einem Jahr zeigte die Nachuntersuchung eine gute Korrelation der spastischen Diplegie mit der Ausdehnung der PVL im MRT (Skranes, 1993; Orlandi, 1994). Mentale Funktionen mit verbalem und totalem IQ-Scores zeigten allerdings keine Korrelation mit den MRT-Befunden bei nachuntersuchten Kindern im Alter von 6 Jahren (Skranes, 1997).

Das MRT zeigt gegenüber der Sonographie eine deutliche Überlegenheit in der Darstellung und Lokalisierung der Läsionen. Außerdem können Follow-up Untersuchungen noch nach Jahren durchgeführt werden (Bruzzzone, 1994; Baenziger, 1993; Skranes, 1998b). Der Nachteil ist die aufwendige Untersuchung, die meist nicht unter lebenserhaltender Therapie durchgeführt werden kann.

6.3 Computertomographie (CT)

Als die Ultraschalldiagnostik noch nicht so ausgereift war wie heutzutage, konnte das CT durchaus wertvolle Informationen liefern, um eine PVL festzustellen (Mühler, 1987). Doch mit zunehmender Perfektionierung der Ultraschalldiagnostik und der genauen Darstellung durch das MRT hat das CT für die Periventrikuläre Leukomalazie an Bedeutung verloren (Keeney, 1991; van Bogaert, 1992). Natürlich hat das CT seinen Stellenwert in der Differentialdiagnostik der PVL, um z.B. Blutungen oder ausgedehnte Ischämien festzustellen.

6.4 Doppler-Sonographie

Die Doppler-Sonographie ist hinsichtlich der PVL-Diagnostik umstritten. So konnte in zwei Untersuchungen keine Korrelation der Doppler-sonographisch bestimmten zerebralen Blutflußgeschwindigkeit (als auch die der Nabelschnur) mit dem Auftreten einer PVL hergestellt werden (Chan, 1996; Scherjon, 1994).

Andere Studien konnten allerdings zeigen, daß Kinder mit einer Doppler-sonographisch niedrigen Blutflußgeschwindigkeit ein höheres Risiko einer PVL haben (Blankenberg, 1997). Locci (1996) geht sogar soweit, daß serielle Doppler-Untersuchungen der proximalen und distalen Äste der Arteria cerebri media die Entstehung einer Periventrikulären Leukomalazie voraussagen können. Ein ähnliches Ergebnis wird bezüglich der Arteria cerebri media durch eine andere Untersuchung erzielt; die Dopplerflußgeschwindigkeit der Arteria cerebri anterior sei allerdings nicht dafür geeignet (Mires, 1994).

Die Doppler-Sonographie kann sicherlich nicht die B-mode Sonographie ersetzen, aber sie kann wertvolle Zusatzinformationen liefern, gerade was auch die Pathogenese der PVL betrifft.

6.5 Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG ist ein wertvolles diagnostisches Instrument. Besonders der Nachweis von positive rolandic sharp waves (PRSW) können sogar schon vor dem Auftreten sonographischer Veränderungen die Periventrikuläre Leukomalazie voraussagen (Baud, 1998b; Connell, 1987). Nicht ganz so gute Korrelationen beschreiben Aso (1993) und Scher (1994). Wichtig ist jedoch der klinische Hinweis, daß sich PRSW prognostisch ungünstig auf die motorische Entwicklung (spastische Diplegie) bei der PVL auswirken (Marret, 1992).

6.6 *Evozierte Potentiale*

Visuell evozierte Potentiale zeigen eine statistische Signifikanz in Assoziation mit PVL, allerdings waren dabei falsch-positive Aufnahmen doppelt so hoch wie die real-positiven Fälle (Ekert, 1997a).

Somatosensorisch Evozierte Potentiale (SEP) des Nervus medianus zeigen im Falle einer PVL keine prognostischen und verwertbaren Daten (De Vries, 1992b; Pierrat, 1993).

Pierrat (1997) kommt allerdings bei SEP des Nervus tibialis posterior in Kombination mit der Schädelsonographie zu guten Ergebnissen in der Feststellung einer PVL. Auf jeden Fall ist ein normaler Befund der SEP's von Bedeutung, da dieser eine PVL unwahrscheinlich macht (Ekert, 1997b).

6.7 Klinische Untersuchung

Das wichtigste diagnostische Instrument ist immer noch die einfache klinische Untersuchung, die Beobachtung des Säuglings und die generellen Bewegungen des Kindes. Hierbei können immer noch die besten Beobachtungen und Rückschlüsse gezogen werden, die ja auch für die Patienten und deren Umfeld von größter Bedeutung sind z.B. welchen therapeutischen Verfahren sie zugeleitet werden sollen (Wildin, 1995). Neuere wissenschaftliche Untersuchungen beobachten die Spontanmotorik mit Hilfe von Videoaufzeichnungen und beurteilen diese qualitativ (Albers, 1992; Prechtel, 1990; Lipkin, 1993; Bos, 1998). Hierbei wird allerdings dasselbe nachvollzogen, was eine Krankenschwester durch gute Beobachtung auch herausfinden kann: „... mit runden, harmonischen, eleganten Spontanbewegungen kann eine PVL weitgehend ausgeschlossen werden“ (Jorch, 1993, S.570).

Ebenso ist die augenärztliche Untersuchung von Bedeutung. Ist die Sehbahn und/oder der Nervus opticus betroffen, zeigen sich bei der Spiegelung des Augenhintergrundes eine Einziehung der Sehnervpapille (Jacobson, 1997). Zusätzlich ist die Sehfähigkeit deutlich eingeschränkt z.B. durch Gesichtsfeldeinengung, Sehschärfenminderung, Strabismus und Nystagmus (Jacobson, 1997; Eken, 1995). Der sog. Acuity Card Test² kann schon früh über Sehschärfe und visuelle Fähigkeiten aufklären (Eken, 1996). Eken (1995) konnte sogar eine Korrelation feststellen: Bei Kindern mit PVL, die unter der 10. Perzentile der Sehschärfe lagen, entwickelte sich in über 90% eine Zerebralparese.

Die klinische Untersuchung stellt sich allerdings in der Akutphase der PVL als erschwert dar, weil die PVL in den ersten Lebenswochen keine spezifischen Symptome zeigt. Differentialdiagnostisch müssen Hirnblutungen, Stoffwechselentgleisungen und Medikamente mit in Betracht gezogen werden. Diese können ebenfalls Muskelhypotonie, Krampfanfälle und Bewegungsarmut hervorrufen. Neurologisch kann das Frühgeborene nicht gleich untersucht werden, da es sich in den ersten Lebenstagen in einer sehr belastungslabilen Situation befindet (Jorch, 1993).

² Sehschärfentest für Kinder

6.8 Weitere Diagnostik

Hier gehe ich noch kurz auf die Spektroskopie und die SPECT (engl. single photon emission computed Tomography) ein. Diese Verfahren dienen mehr ätiologischen Informationen oder aber um die Diagnostik noch sensibler zu machen. Dabei werden sie nicht routinemäßig eingesetzt.

Die [(18)F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission Tomography (Higuchi, 1997) als auch Gehirn SPECT (Jong, 1998) zeigen eine höhere Sensibilität, um kortikale oder subkortikale Läsionen neben der PVL nachzuweisen, die Schäden der weißen Substanz lassen sich doch jeweils besser mit dem MRT darstellen.

Die Spektroskopie zeigt die metabolische Aktivität des Gehirns. Bei der Entstehung der PVL wird pathogenetisch die Bildung von freien Radikalen vermutet. Diese können sehr schädigend in die hochmetabolische Aktivität der weißen Substanz eingreifen (Volpe, 1997). Genauer gehe ich darauf noch ein in Kapitel 8.2.3.4 Freie Radikale.

7 Klinik

Drei Hauptsymptome sind bei der Periventrikulären Leukomalazie zu nennen: Zerebralparese, visuelle Defizite und geistige Behinderung. Welches Symptom sich entwickelt hängt von Lokalisation, Größe, Atrophie der weißen Substanz und unbekannten Faktoren ab. Eine ausführliche klinische Diagnostik ist deshalb sehr wichtig (siehe auch Kapitel 6.7 Klinische Untersuchung).

7.1 Zerebralparese

Dieses Symptom ist mit das auffälligste und wurde ja auch schon von Little (1843) beschrieben. Im Zusammenhang mit der PVL wird dieses Symptom häufig in der Literatur beschrieben und ist bestens dokumentiert (Hsu, 1996; Cioni, 1992; Veelken, 1991; Largo, 1991; Pidcock, 1990; Allan, 1997; de Vries, 1993; Krageloh-Mann, 1992; Hayakawa, 1997; Bruzzone, 1994; Rademaker, 1993). Corpus callosum, peritrigonale Atrophie, Trigonum dilatation der Ventrikel und das Centrum semiovale werden hauptsächlich mit dieser Symptomatik in Verbindung gebracht (Hayakawa, 1996; Yokochi, 1991; Skranes, 1993). Die Anatomie paßt recht gut zu den Läsionen des Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) mit den entsprechenden motorischen Defiziten.

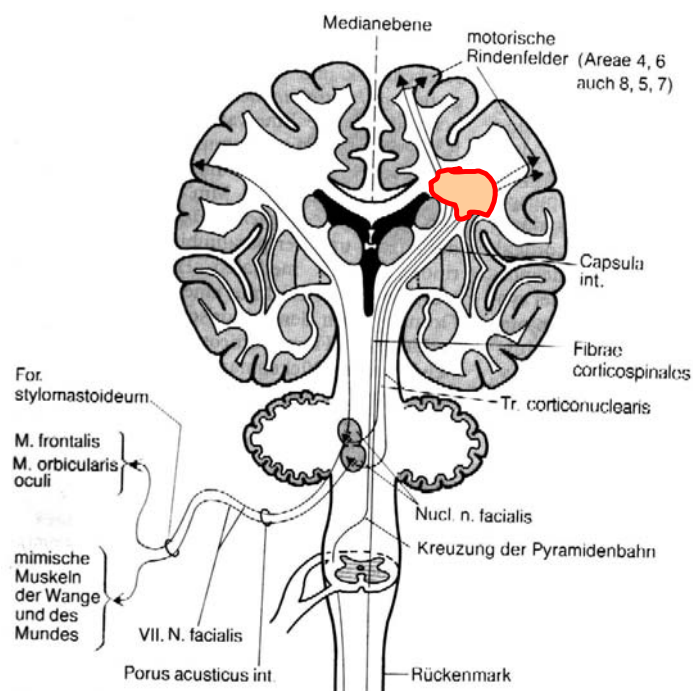


Abbildung 9: Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn). Schäden der weißen Substanz können die Pyramidenbahn betreffen und damit eine spastische Tetraplegie gut erklären (Quelle: Schiebler, 1987) – **Bereich der PVL-Läsionen** (Ergänzung von Alexander Quasebarth)

Bei der Einschätzung der Schwere der Zerebralparese war in den bildgebenden Verfahren die Atrophie der weißen Substanz besonders gut korreliert (Yokochi, 1991). Die Atrophie des Corpus callosum scheint dabei ein guter Marker für die gesamte Atrophie der weißen Substanz zu sein und damit auch ein Gradmesser für die Zerebralparese (Hayakawa, 1996). Im MRT ließ sich auch eine gute Korrelation der Läsionen mit dem klinischen Bild feststellen. So zeigten Kinder mit spastischer Diplegie bilaterale Läsionen und ein Kind mit Hemiplegie unilaterale PVL-Läsionen der gegenüberliegenden Gehirnseite (van Bogaert, 1992).

7.2 Visuelle Störungen

Es werden eine Reihe von visuellen Störungen beschrieben, die in Verbindung mit der Periventrikulären Leukomalazie auftreten: Einschränkung der Sehschärfe (Luna, 1995; Ipata, 1992; Lanzi, 1998; Uggetti, 1996; Pike, 1994; Cioni, 1997), Gesichtsfeldverkleinerung (Luna, 1995, Cioni, 1997; Jacobson, 1997), Atrophie des Nervus Opticus (Phillips, 1997; Cioni, 1997), okuläre motorische Apraxie (Harris, 1996), Nystagmus (Cioni, 1997; Jacobson, 1997) und Augenbewegungsstörungen (Harris, 1996) z.B. Strabismus (Jacobson, 1997). Es zeigt sich auch hier eine anatomische Korrelation zu den geschädigten Fasern der Sehbahn. Hier werden Läsionen der peritrigonalen weißen Substanz als auch des Sulcus Calcarinus beschrieben, einer kortikalen Struktur der Sehrinde (Uggetti, 1996, Lanzi, 1998; Eken, 1995). Andere Autoren beschreiben eine Atrophie der weißen Substanz, besonders occipital und beschreiben eine gute Korrelation der Läsionen in der Sehbahn mit der visuellen Behinderung (Cioni, 1997; Jacobson, 1997; Bruzzzone, 1994).

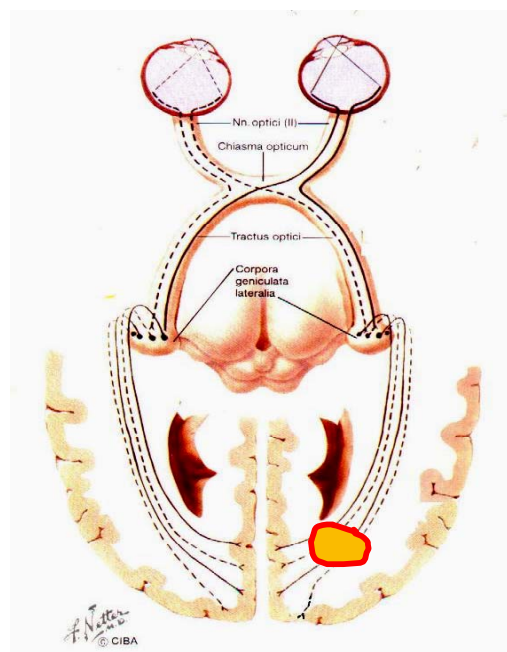


Abbildung 10: Darstellung der Sehbahn (aus: Krämer, 1989) mit Lokalisation der PVL-Läsion

— Ergänzung von Alexander Quasebarth

Es wird jedoch davor gewarnt, nur durch bildgebende Verfahren auf die visuelle Störung zu schließen, denn nur eine ausführliche augenärztliche Untersuchung kann die Art und Schwere der visuellen Störung aufdecken und prognostisch beurteilen (Pike, 1994; Cioni, 1992).

7.3 Geistige Behinderung

Geistige Behinderung muß nicht notwendigerweise bei der PVL auftreten. So zeigte ein Test von kognitiven Fähigkeiten bei der Hälfte der Kinder mit PVL normale Werte (Feldman, 1992). Die Störungen der weißen Substanz zeigen jedoch eine große Bedeutung bei Lernprozessen. Besonders das assoziative Lernen, das nonverbale visuelle Lernen (Schatz, 1997), als auch das räumliche Sehen (Skranes, 1997) sind bei Kindern mit PVL eingeschränkt. Eine genaue Lokalisation läßt sich nicht treffen. Auch hier gilt aber, je größer die Schädigung der weißen Substanz, um so höher die Wahrscheinlichkeit des kognitiven Defizits (Fedrizzi, 1996, Cioni, 1992).

7.4 Epilepsie

Krampfleiden werden gelegentlich bei der PVL beschrieben (Keeney, 1991). Besonders das West-Syndrom³ kann im Zuge einer Periventrikulären Leukomalazie auftreten (Cusmai, 1993; Watanabe, 1998; Caraballo, 1997; Okumura, 1996). In den letzten Jahren steigt die Inzidenz des West-Syndroms, dem eine PVL zugrunde liegt (Watanabe, 1998). Es zeigte sich dabei eine gute Korrelation zwischen MRT, EEG und klinischen Befunden z. B. Auftreten von Krampfanfällen. Therapeutisch können ACTH, Valproinsäure und Benzodiazepine mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Eine schlechte Prognose bzgl. der Krämpfe hatten große Läsionen vor allem der Frontalregion (Cusmai, 1993).

7.5 Verbindung mit seltenen Krankheiten

Hier seien der Vollständigkeit halber noch einige Krankheiten erwähnt, die im Zusammenhang mit der PVL aufgetreten sind. Sugie (1995) beschreibt einen Fall mit paroxysmalem, tonischem Blick nach oben und geistiger Retardierung. Es wurde im MRT eine Periventrikuläre Leukomalazie nachgewiesen. Ob der paroxysmale tonische Blick nun Folge der PVL ist, kann nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden (Sugie, 1995).

³ Enzephalopathie im Säuglings- u. Kleinkindesalter mit Krampfanfällen meist sog. Blitz-Nick-Salaam-Anfälle (Propulsiv-petit-mal). Die Ursache ist eine Hirnschädigung in der Schwangerschaft, während der Geburt od. der frühen Säuglingszeit (z.B. PVL, Hirnfehlbildungen, metabolische od. degenerative Erkrankungen, tuberöse Sklerose).

In einem anderen Fall wurde die PVL mit Dilatation des rechten lateralen Ventrikels zum erstenmal bei einem Patienten mit Aicardi-Syndrom⁴ beschrieben (Gedik, 1993).

Als Folge einer I-Zell⁵ Krankheit können morphologische Veränderungen des ZNS entstehen, insbesondere eine Periventrikuläre Leukomalazie (Breningstall, 1994).

⁴ Aicardi Syndrom ist eine X-Chromosomale Erbkrankheit mit Agenesie des Corpus callosum, infantilem Krampfleiden, Chorioretinitis, psychomotorischer Behinderung, zerebraler Atrophie und vertebraler Fehlbildung.

⁵ Sog. I-cell disease (Synonym: Leroy-Syndrom) Mukopolipidose Typ II mit Mangel an N-Acetyl-Glukosamin-Phosphotransferase u. Speicherung von Dermatansulfat in Fibroblasten. Autosomal-rezessiver Erbgang.

8 Ätiologie

Was ist die Ursache der Periventrikulären Leukomalazie? Auf diese wichtige Frage läßt sich jedoch keine eindeutige Antwort finden. Wie im folgenden erläutert wird, gibt es Risikofaktoren (Punkt 8.1), die die Entstehung einer Periventrikulären Leukomalazie begünstigen. Unter Punkt 8.2 werden detaillierte pathogenetische Überlegungen angestellt, die versuchen die Entstehung zu klären, um daraus therapeutische Konsequenzen abzuleiten.

8.1 Risikofaktoren

Zunächst möchte ich die Risikofaktoren darstellen, die sich als begünstigend für die Entstehung der PVL gezeigt haben.

8.1.1 Niedriges Geburtsgewicht

Die Angaben zu diesem Punkt werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigen, daß ein erniedrigtes Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung der PVL darstellt (Blitz, 1997; Wilson, 1996). Die Autoren können allerdings keinen direkten pathogenetischen Zusammenhang herstellen.

Keinen statistischen Zusammenhang zum Geburtsgewicht sehen Hirsch (1994) und Konrad (1992).

Zusammenfassend läßt sich vielleicht sagen, daß niedriges Geburtsgewicht per se nicht mit der PVL zusammenhängen muß. Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht waren sicherlich einem höheren intrauterinem Streß ausgesetzt und somit können Faktoren, die das niedrige Geburtsgewicht verursachen, auch die PVL begünstigen (z.B. Abruptio der Plazenta, siehe auch Kapitel 8.1.11 Abruptio placentae).

8.1.2 Gestationsalter

Auch hier zeigt Hirsch (1994), daß es keinen statistischen Zusammenhang zwischen Gestationsalter und PVL gibt. Dem widersprechen aber die Untersuchungen von Konrad (1992) und Okumura (1997). Iida (1993) unterscheidet zwischen pränataler PVL und postnataler PVL. Dabei hatten die unreif Geborenen eher weitverbreitete diffuse Nekrosen der weißen Substanz und die reif Geborenen fokale Nekrosen. Es ist zu

vermuten, daß die pränatale PVL größere Substanzdefekte verursacht und damit besser nachzuweisen ist, als die peri- oder postnatale PVL und sich somit auch die Untersuchungen widersprechen. Zudem ist die Genese der prä- und postnatalen PVL unterschiedlich und ein gutes Geburtshandling, postpartale Pflege und Behandlung können eventuell die Inzidenz der postnatalen PVL mindern, während der Einfluß auf die pränatale PVL eingeschränkt ist (Jorch, 1993).

8.1.3 Hypotension und Ischämie

Daß der PVL eine Ischämie oder Minderperfusion zugrunde liegen konnte in tierexperimentellen Untersuchungen bewiesen werden (Yoshioka, 1994; Sheldon, 1996); dabei wurde durch Ligatur der Arteria carotis bei Hunden (Yoshioka, 1994) und Ratten (Sheldon, 1996) typische Läsionen im Sinne der PVL nachgewiesen. Im Hundeversuch zeigt das fötale Gehirn keine kompensatorische Durchblutungserhöhung der weißen Substanz und somit eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Hypotension mit Mangeldurchblutung (Cavazutti, 1982).

In vielen Studien wird die Hypotension für die Entstehung der PVL verantwortlich gemacht (Takashima, 1995; Armstrong, 1974, Miall-Allen, 1987; Sinha, 1985, Iida, 1992, Larroche, 1992). Miall-Allen (1987) zeigte, daß ein mittlerer arterieller Blutdruck von < 30 mmHg für mehr als eine Stunde unter anderem PVL zur Folge hatte, während ein mittlerer arterieller Blutdruck von > 30 mmHg keine Folgeschäden zeigte. Takashima (1995) erklärt die Entstehung der PVL mit einer verzögerten Myelinisierung, die durch die Hypoperfusion bedingt ist.

Die Hypoperfusion des Gehirns hat ihre Ursache in der systemischen Hypotension, intrakranieller Vasokonstriktion und Kreislaufschwankungen (Takashima, 1995). Ursachen für die systemische Hypotension können Asphyxie bei der Geburt, Antepartum Blutung der Mutter und Septikämie des Kindes sein (Sinha, 1985).

Die mangelnde Durchblutung führt zu einer Hypoxie, das metabolisch hochaktive Gewebe reagiert mit anärober Glykolyse und dadurch entstehen freie Radikale, die schädigend auf das Gewebe einwirken können. Darauf gehe ich noch genauer ein in Kapitel 8.2.3.4 Freie Radikale.

Die labile Regulation der Hirndurchblutung wird auch beim gesunden Frühgeborenen gestört, wenn sich Komplikationen während der Geburt mit anschließender

Intensivbehandlung ergeben. Es werden dabei durch die Hirnstörung in hierarchischer Reihenfolge folgende Regulationssysteme aufgehoben:

1. die Blutdruckregulation
2. die metabolische ($p\text{CO}_2$) Regulation
3. die Reaktion auf Hypoxie (tritt erst bei hochgradiger Hirnschädigung auf) (Pryds, 1991)

In einer Studie mit jungen Hunden konnte Kennedy feststellen, daß die Stoffwechselfunktion der weißen Substanz in der ganz frühen Entwicklung höher ist als die der grauen Substanz. Für ein paar Tage nach der Geburt herrscht eine beträchtliche Überschneidung der Durchblutung von grauer und weißer Substanz. Nach ungefähr einem Monat verschwindet diese Überlappung der Blutversorgung und der Blutfluß zur grauen Substanz ist eindeutig größer als der zur weißen (Kennedy, 1970, 1972, 1979). Ein gesteigerter Glucosestoffwechsel wurde während hypoxischer Zustände beobachtet, was auf eine relativ gesteigerte anaerobe Glykolyse in der weißen Substanz im Vergleich zu der in der grauen Substanz schließen läßt (Pulsinelly & Duffy, 1979). Trotz dieser gesteigerten Glykolyse zeigt bei Versuchen mit Hunden - in einem hypoxischen Stoffwechselzustand - der zerebrale Blutfluß der weißen Substanz keine kompensatorische Hyperämie. Somit ist dieses Gewebe natürlich sehr vulnerabel. Verschlechternd kommt noch hinzu, daß die hohe Rate der Glykolyse die Substratversorgung übersteigt. Dieses führt wiederum dazu, daß es nach einer Umstellung von einem aeroben zu einem anaeroben Metabolismus, zu einem rapiden Anstieg von Milchsäure und freien Radikalen (des Sauerstoffs) kommt (White, Wittgenstein & Winegar, 1984; Myers & de Courten-Myers, 1985).

Die wichtigsten Einflußfaktoren der Hirndurchblutung sind der arterielle Blutdruck und der $p\text{CO}_2$ (Jorch, 1993). Dies wird in den folgenden Kapiteln genauer dargestellt: 8.1.4 Blutdruckautoregulation und 8.1.6 Hypokapnie.

8.1.4 Blutdruckautoregulation

Im Bereich von 70 - 170 mmHg mittlerer Blutdruck ist die Gehirndurchblutung beim Erwachsenen blutdruckunabhängig. Nur bei sehr hohen und sehr niedrigen Blutdruckwerten ist diese Autoregulation überfordert. Bei sehr unreifen und/oder asphyktischen Frühgeborenen fehlt dieser Autoregulationsbereich oder ist so klein, daß

die Hirndurchblutung direkt vom arteriellen Blutdruck abhängig ist (Jorch, 1993); dabei ist das Ausmaß dieser Abhängigkeit individuell sehr unterschiedlich und neben dem $p\text{CO}_2$ wahrscheinlich auch von anderen Faktoren abhängig. Bei bestimmten Untersuchungen konnten allerdings die Doppler-sonographisch meßbaren Blutflußveränderungen fast allein aus Veränderungen des $p\text{CO}_2$ und des arteriellen Mitteldrucks mathematisch abgeleitet werden (Menke, 1993). Wichtig für diese Erkenntnis ist das unterschiedliche Regulationsverhalten der einzelnen Säuglinge. Somit läßt sich erklären, daß bei einzelnen Frühgeborenen trotz sehr niedriger $p\text{CO}_2$ - und Blutdruckwerte keine PVL auftrat, während andere mit anscheinend normalen Werten eine PVL entwickelten (Jorch, 1993).

Die ganze Problematik wird dadurch noch komplexer, daß man regionale Unterschiede bezüglich des Regulationsverhaltens von $p\text{CO}_2$ und Blutdruckveränderungen festgestellt hat (Cavazutti M, 1982). So muß grundsätzlich davon ausgegangen werden, daß eine Vasodilatation in einem gut regulierenden Gefäßgebiet ein Steal-Phänomen in einem benachbarten Gebiet verursachen kann; dabei gewinnen Methoden an Bedeutung, die eine Aussage über die Oxygenierung des Hirngewebes erlauben, wie die Near-Infrared-Spektroskopie oder das Time-compressed-EEG, welches über die elektrische Aktivität Rückschlüsse auf die Stoffwechseltätigkeit zuläßt (Jorch, 1993).

8.1.5 Störungen des Herzens

Das Herz hält normalerweise den Blutdruck stabil. Bei Störungen der Erregungsausbreitung können eine Hypotension oder Blutdruckschwankungen auslösen.

In der Literatur sind Fälle beschrieben, bei denen es nach tachykarden Phasen (Sinustachykardie, WPW-Syndrom) zur Entwicklung einer PVL kam (Rettwitz-Volk, 1993; Donn, 1986). Sogar durch Cardiotocographie konnte gezeigt werden, daß Feten mit Dezelerationen des Herzschlages anfälliger sind, eine antenatale PVL zu entwickeln (Ito, 1997; Okumura, 1997). Auch peripartal besteht das Risiko einer Dezeleration der Herzfrequenz mit ungünstiger Prognose. So zeigt eine ausführliche Studie, daß schwere und lang anhaltende Dezelerationen intrapartum überdurchschnittlich häufig mit PVL assoziiert sind (Ibara, 1996). Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom führt klassischerweise zu den pathophysiologischen Voraussetzungen der PVL. Hierbei wird die Hirndurchblutung durch repetetive Hypoxämie und durch bradykardiebedingte Blutflußverminderung

eingeschränkt (Jorch, 1993). Es zeigt sich also ein deutlicher Zusammenhang mit der fetalen Herzaktivität und der Entstehung einer PVL.

Ein persistierender (hämodynamisch wirksamer) Ductus arteriosus botalli kann den diastolischen Blutfluß dahingehend verändern, daß es zu einer Minderdurchblutung des Gehirns kommen kann (Ellison, 1983). Damit ist natürlich auch das Risiko der Entstehung einer PVL gegeben.

8.1.6 Hypokapnie

Zunächst erkläre ich hier die Physiologie der Hirndurchblutung abhängig vom $p\text{CO}_2$. Beim sehr unreifen Frühgeborenen folgt die Hirndurchblutung der klassischen Physiologie des Erwachsenen bis auf einige wichtige Unterschiede. So ist die $p\text{CO}_2$ -Reagibilität mit 1,5-8,6% Blutflußveränderung pro 1mmHg $p\text{CO}_2$ -Veränderung variabler und im Schnitt höher als beim Erwachsenen (Jorch, 1993, Pryds, 1991). Ähnlich verhält sich dagegen die Beziehung zwischen Hirndurchblutung und $p\text{CO}_2$, die über einen weiten Bereich linear verlaufen. In den Grenzbereichen jedoch (z.B. Hypokapnie < 20 mmHg, Hyperkapnie > 80 mmHg) sind die Widerstandsgefäße maximal eng bzw. maximal weit, so daß keine weitere Veränderung mehr möglich ist. Außerdem scheint es bei extremer Hypokapnie einen Escape-Mechanismus zu geben, der eine Ischämie vermeiden hilft. Hierbei wird durch die zusätzliche Hypoxämie in dem betroffenen Gewebe eine Gefäßerweiterung herbeigeführt (Pryds, 1991). Es ist allerdings unklar, ob dieser Schutzmechanismus überall und unter allen Umständen funktioniert.

Ob eine isolierte Hypokapnie eine relevante Hirnischämie erzeugt, ist derzeit nicht endgültig geklärt. Wenn also eine Hypokapnie aufgrund einer Hyperventilation zustande kommt, muß zusätzlich berücksichtigt werden, daß diese häufig mit einer Kreislaufdepression und Verminderung des venösen Rückflusses einhergeht. Eine Normokapnie kann außerdem bei individuell unterschiedlichen $p\text{CO}_2$ -Werten existieren. Pränatale dystrophe Frühgeborene neigen nicht selten zu einer spontanen Hyperventilation, wahrscheinlich aufgrund einer Liquorazidose. Bemerkenswert ist dabei jedoch, daß diese Veränderungen in der Doppler-Sonographie mit einer normalen Blutflußkurve einhergehen. Chronisch hyperkapnische Frühgeborene hingegen reagieren bei rascher Reduktion des $p\text{CO}_2$ auf Normalwerte mit einer Verminderung des zerebralen Blutflusses (Jorch, 1993).

Kubota (1996) beschreibt einen Fall, der als einzigen Risikofaktor eine Hypokapnie zeigte.

8.1.7 Hypoxie

Wie noch in Kapitel 8.2.2 Vaskuläre Struktur gezeigt wird, gibt es Regionen, die aufgrund ihrer Gefäßversorgung anfällig gegenüber Blutflußverminderung sind. Hier kann aufgrund einer Gewebhypoxie eine PVL entstehen (Jorch, 1993). Systemische Hypoxämie, Anämie und Hypoglykämie können durch Verminderung der Sauerstoff- und Substratzufuhr zusätzlich verstärkend wirken. Das unreife Gehirn ist zwar gegenüber Anoxie und akuter Hypoxie resistenter, bei länger andauernden Hypoxien ist es allerdings anfälliger (größerer Kapillarabstand). Das wird aus dem Muster der Hirngewebskapillarisation abgeleitet (Schlote, 1983).

8.1.8 Beatmungstherapie

Für die klinische Praxis ist von Bedeutung, daß beatmete Frühgeborene eine deutlich niedrigere Hirndurchblutung als spontanatmende haben (Greisen, 1986). Eine große Kontroverse ist durch die sog. High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) entstanden. Die HiFi Study Group (1989) zeigte in einer Multizenterstudie, daß die HFOV gegenüber der normalen mechanischen Ventilation eher negative Folgen hat (u.a. auch PVL bis hin zu einer höheren Todesrate). Wie bereits in Kapitel 8.1.6 Hypokapnie erwähnt, ist eine Hypokapnie eher schädlich für die zerebrale Durchblutung. Durch die HFOV wird das Kind hyperventiliert und der $p\text{CO}_2$ sinkt. Dieses wird von weiteren Studien gestützt (Wiswell, 1996a, 1996b; Fujimoto, 1994).

Widersprochen wird von Clark (1996), der retrospektiv die Untersuchungen über HFOV zusammenstellte und in der Gesamtheit der Studien keine größere Inzidenz von PVL oder intraventrikulärer Blutung feststellte. Es wird erklärt, daß Kinder mit ohnehin größerem Risiko für zerebrale Schädigung diese intensive Behandlung über sich ergehen lassen, und daß damit in dieser Population die Inzidenz von PVL und Hirnblutung ansteigt. Dabei kann kein Unterschied zwischen normaler Beatmung und HFOV festgestellt werden (Clark, 1996). Bhuta (1997) kann ebenfalls keinen Unterschied zwischen HFOV und konventioneller Beatmung feststellen. Er kritisiert, daß die Studien nicht doppelblind durchgeführt werden können und daß für jedes Kind individuell überprüft werden muß, ob es einer HFOV oder einer anderen Beatmung zugeführt

werden soll. Es wird gezeigt, daß HFOV-Kinder und die zusätzliche Gabe von Surfactant sich als sehr positiv herausstellten (Bhuta, 1997). In einer genauen Studie zur HFOV im Vergleich zur konventionellen Therapie zeigte Keszler (1997), daß bei genauer Beobachtung der Parameter (pCO₂ und pO₂) die HFOV die klinische Situation von Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie deutlich besserte. Dadurch besserte sich die Oxygenierung und eine Hypokapnie trat seltener auf. Die eindeutige Schlußfolgerung daraus ist, daß HFOV bei bronchopulmonaler Dysplasie deutlich die respiratorische Situation verbessert (Keszler, 1997; Ogawa, 1993). Durch die Ventilation wird allgemein ein starker negativer Reiz gesetzt, der die Autoregulation der Durchblutung immer wieder gefährdet (Zernikow, 1994). Bei der Beatmung ist es generell wichtig, ein gutes Monitoring der Blutgase zu gewährleisten, um bei Schwankungen adäquat reagieren zu können.

8.1.9 Medikation

8.1.9.1 Tokolyse

Gerade β -Sympathomimetika werden in der Literatur als Risikofaktoren für die Entstehung einer PVL angegeben (Hirsch, 1994; Long, 1995). Als Alternative wird Magnesiumsulfat diskutiert (Groome, 1992; FineSmith, 1997).

8.1.9.2 Sonstige Medikamente

Saliba (1992) konnte einen Zusammenhang zwischen Indomethacin und PVL nachweisen, während Coffein, Phenobarbital und synthetischer Surfactant (Exosurf) keine negativen Konsequenzen nachwiesen. Theophyllin und Bikarbonat sollen auch einen mindernden Einfluß auf die Hirndurchblutung haben (Jorch, 1993)

8.1.9.3 Drogen

Kokainabusus der Mütter zeigte eine höhere Inzidenz einer abruptio placentae, einen persistierenden Ductus botalli als auch vermehrte Krampfanfälle. In dieser Studie konnte keine erhöhte Inzidenz von PVL nachgewiesen werden, aber es liegt auf der Hand, daß bei erhöhten Geburtsrisiken auch die Wahrscheinlichkeit einer PVL steigt (Dusick, 1993). Dies wurde auch von Cohen (1994) bewiesen, die bei Säuglingen von Müttern mit Kokainabusus vermehrt periventrikuläre Läsionen sonographisch nachwies. Auch bei einem Case-Report einer Mutter mit Amphetaminabusus zeigte sich die Ausbildung einer

PVL des Säuglings (Miyawaki, 1997). Vermutlich hat die vasokonstriktorische Wirkung der Drogen einerseits eine negative Wirkung auf die plazentare Nährstoffzufuhr des Fötus oder beim Fötus direkt eine negative Wirkung auf die zerebrale Durchblutung.

8.1.10 Hyperbilirubinämie

In einigen Studien wird der Zusammenhang von PVL und Hyperbilirubinämie besprochen (Trounce, 1988b; Ikonen, 1988, 1992). Freies als auch gebundenes Bilirubin kann neuronale Schädigungen verursachen. Wenn die Blut-Hirn-Schranke geschädigt ist (z.B. durch Hypoxie oder Hypokapnie), liegt das Risiko der Bilirubinschädigung höher, ebenso wenn Gehirnpartien ödematös geschwollen sind und der Abtransport somit nicht schnell genug erfolgen kann. Dann kann die toxische Wirkung des Bilirubins sich entfalten. Pathologisch wurde eine gelbliche Verfärbung der periventrikulären Substanz bereits 1875 von Orth beschrieben. Bei den Kindern mit PVL zeigten sich in dieser Studie deutlich erhöhte Bilirubinwerte, und die Autoren postulieren, zusätzlich zu einer Genese der Mangeldurchblutung, auch die Bilirubintoxizität in Betracht zu ziehen (Ikonen, 1988).

8.1.11 Abruptio placentae

Bei vorzeitiger Ablösung der Plazenta ist der Fötus stark gefährdet, denn schon bei der Ablösung eines Viertels der Plazentafläche kann es zu Hypoxämie des Fötus und schlimmstenfalls zum Fruchttod kommen. Daß in solchen Fällen das Risiko der Entstehung von PVL erhöht ist (bis zu 30%), liegt auf der Hand (Gibbs, 1994; Spinillo, 1993).

8.1.12 Vorzeitiger Blasensprung

Der vorzeitige Blasensprung wird in der Literatur häufig mit einem höheren Risiko der PVL in Verbindung gebracht (Perlman, 1996; Spinillo, 1995; Zupan, 1996; Verma, 1997; Nourse, 1997). Als Grund dafür gilt sowohl das erhöhte Infektionsrisiko als auch der verlängerte Geburtsprozeß.

8.1.13 Infektionen

Infektionen sind ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung der PVL, dabei scheint aber nicht die Infektion direkt das Gewebe zu schädigen, sondern Mediatoren und die kreislaufdepressorische Wirkung einer Infektion oder Sepsis.

8.1.13.1 Infektionen der Mutter

Sogenannte extrauterine Infektionen haben sich bei der Genese der PVL als Risikofaktor herausgestellt. So berichtet Mays (1995) von drei Müttern, deren Schwangerschaft sich durch eine Appendizitis verkomplizierte. Dabei traten vorzeitige Wehen ein, und die Säuglinge entwickelten ein intraventrikuläre Blutung oder eine PVL. Mays führt das auf eine Endotoxämie zurück.

Baud (1997) berichtet über vier Fälle von Candidiasis der Mutter mit Übertragung auf die Kinder als kongenitale *Candida albicans* Infektion mit einer schweren Alveolitis. Zwei der vier Kinder entwickelten im Verlauf eine schwere Periventrikuläre Leukomalazie.

8.1.13.2 Infektionen des Säuglings

In einem Tierexperiment mit Hasen zeigte Yoon (1997b), daß eine künstlich induzierte Intrauterine Infektion mit E-coli in einem Drittel Periventrikuläre Leukomalazie verursachten. Mehrere Untersuchungen von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht und Intrauteriner Infektion oder Chorioamnionitis zeigten ebenfalls eine deutlich höhere Inzidenz von PVL (Alexander, 1998; Baud, 1998a). Gray (1992) macht darauf aufmerksam, daß bei einer Herpes simplex 2 Infektion sich periventrikuläre Zysten entwickelten und diese möglicherweise durch die Infektion mit verursacht wurden.

In einer Untersuchung von Faix & Donn (1985) entwickelten 8 von 628 Kindern eine PVL (1,2%). Von diesen 8 hatten 7 einen septischen Schock erlitten durch B-Streptokokken oder andere Keime. Dabei konnten die Autoren nicht klären, ob die Bakteriämie direkt zur PVL führte, oder ob die kreislaufdepressorische Wirkung durch den Schock eine Hypoperfusion der weißen Substanz verursachte.

Auf die genaue Pathogenese der durch Infektionen verursachten PVL gehe ich noch ein in Kapitel 8.2.3.3 Zytokine.

8.1.14 Weitere Risikofaktoren

Die vaginale Entbindung ist aufgrund der längeren Dauer und höheren Komplikationsrate mit erhöhter Inzidenz der PVL verbunden, während bei der Sectio das Risiko geringer ist (Baud, 1998a).

Lungenerkrankung wie bronchopulmonale Dysplasie und Erkrankung der hyalinen Membranen sind aufgrund der geringeren Oxygenierung des Blutes ebenfalls mit einem erhöhten Risiko belastet, eine PVL zu entwickeln (Bregmann, 1992; Staneva, 1997b).

De Koning (1997) beschreibt zwei Fälle von PVL bei Malformation der Galenvene (auch Vena cerebri magna genannt) und weist darauf hin, daß auch Mißbildungen als Pathogenese der PVL in Betracht gezogen werden müssen.

Bei einer Zwillingsschwangerschaft kann es zu einer fetofetalen Transfusion⁶ kommen. Diese Komplikation war noch vor einigen Jahren letal. Doch durch die modernisierten neonatalen Behandlungsmöglichkeiten hat sich die Überlebensrate auf über 60% erhöht. Diese Zwillinge haben allerdings öfters eine PVL oder Ventrikelerweiterung (Cincotta, 1996).

⁶ intrauteriner Blutaustausch bei eineiigen monochorischen Zwillingen über arteriovenöse bzw. arterioarterielle Gefäßanastomosen; Es kann sich dabei eine Anämie bei dem einen Zwilling bilden und eine Polyglobulie bei dem Anderen. Weiterhin kann diese Komplikation auch bis zum Tod führen.

8.2 Pathogenetische Überlegungen

8.2.1 Zerebrale Durchblutung

Wie bereits in Kapitel 8.1.3 Hypotension und Ischämie ausführlich erklärt, ist eine wichtiger pathogenetischer Faktor die Hypotension und die daraus folgende Absenkung des zerebralen Blutflusses. Gerade bei Frühgeborenen mit Wachstumsverzögerungen ist der zerebrale Blutfluß deutlich vermindert (Baenziger, 1994). Wie es nun zu einer Schädigung der weißen Substanz bei einer Mangeldurchblutung kommt, soll in den nächsten Kapiteln genauer erläutert werden.

8.2.2 Vaskuläre Struktur

Wie in Kapitel 8.1.3 Hypotension und Ischämie gezeigt, ist die Hauptursache der PVL eine Mangeldurchblutung.

Spätere Untersuchungen erklären diese terminalen Versorgungsgebiete als Grenzgebiete zwischen ventrikulofugalen und ventrikulopetalen Arterien:

De Reuck (1971) und van den Bergh (1969) haben eine sehr plausible Erklärung für die Läsionsherde gefunden. So entstehen die Nekrosen an den Grenzzonen zwischen ventrikulofugaler Durchblutung (recurrent collaterals oder transventricular arteries), vom Ependym ausgehend, und ventrikulopetaler Durchblutung (long medullary penetrating arteries), von der Leptomeninx ausgehend. Sie bezweifeln damit die ursprüngliche Vorstellung einer rein zentripetalen Durchblutung des Gehirns von Cohnheim (Nelson, 1991). Durch Anfärbung von Gefäßen stellten sie die Grenzzonen genau in den Gebieten fest, in denen Banker und Larroche (1962) ihre Läsionen beschrieben. De Reuck baute die Theorie aus und stellte über die Lokalisation der ventrikulopetalen und -fugalen Arterien genauere Vermutungen an (De Reuck, 1971).

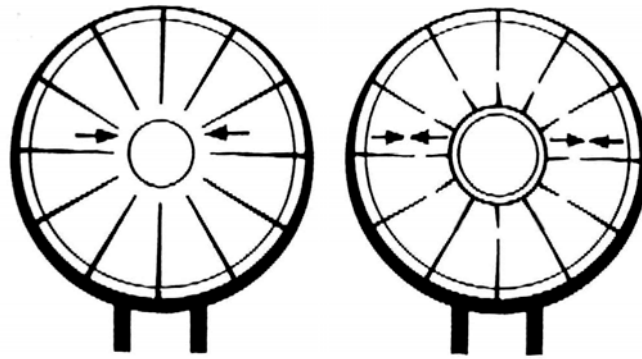


Abbildung 11: Vereinfachte Darstellung der zerebralen Zirkulation.

Links das Modell von Cohnheim mit ventrikulopetaler Durchblutung: Das Gehirn wird von penetrierenden Arterien aus Leptomeninx versorgt.

Rechts das Modell von van den Bergh mit ventrikulopetaler und ventrikulofugaler Durchblutung mit den Grenzzonen (aus: Nelson, 1991)

Diese schöne und plausible Theorie wurde jedoch durch Nelson (1991) stark bezweifelt, der die Färbungen und Untersuchungen von van den Bergh und De Reuck wiederholt hat. Er konnte das Ergebnis nicht reproduzieren, sondern zeigte ein massives Aderngeflecht der weißen Substanz, welches sich in allen Ebenen reichlich ausbreitete. Ergänzt wurde das von Moody (1990), der zeigen konnte, daß in jeder Höhe der weißen Substanz Arteriolen existieren, die zur Gehirnoberfläche zurückfließen, und nicht nur an der periventrikulären Oberfläche. In einer genauen Untersuchung über die Entstehung der Gehirndurchblutung zeigen sie, daß erstens die graue Substanz wesentlich früher als die weiße vaskularisiert wird (schon ab der 22.-24. Woche), zweitens die Muskularisierung der Gefäße in den Meningen beginnt, sich dann unterschiedlich im Gehirn ausbreitet und in der weißen Substanz bis zur letzten Gestationswoche dauert (Kuban, 1985).

Nelson (1991) sieht die Ursache der Mangeldurchblutung in einer mangelnden Muskularisierung der Gefäße der weißen Substanz. Diese Gefäße können einerseits auf Schwankungen in der Durchblutung nicht adäquat reagieren, und andererseits sind sie fragiler und anfälliger für eine Ruptur mit dem erhöhten Risiko einer germinalen Matrix Blutung (Nelson, 1991). In der Tat sind germinale Matrix Blutungen sehr häufig mit der PVL assoziiert (Gould, 1987; Wigglesworth, 1978). Hier tritt dann folgender pathogenetischer Umstand ein: durch die Blutung kommt es zur Ödembildung. Diese Ödemflüssigkeit (oder auch Blutung) drückt die zuführenden Arteriolen ab, die Durchblutung ist unterbrochen und es kommt zur Nekrose (Nakamura, 1994). Durch eine

Hirnblutung fand sich positronenemissionstomographisch eine reaktive Verminderung der Durchblutung der betroffenen Hirnhälfte (Volpe, 1982), und auch der posthämorrhagische Hydrocephalus kann zu einer kritischen Verminderung des Perfusionsdrucks führen (Deeg, 1988).

Nakamura (1994), Andeweg (1996), Takashima (1986) und de Vries (1992a) halten diese Pathogenese durch venöse Abflußstauung auch ohne Blutung für möglich. Hierbei kann es aufgrund von Durchblutungsschwankungen (z.B. bei Hypotension) zu einer Koagulation bzw. Thrombose der abführenden Gefäße kommen und damit die Kaskade ins Rollen bringen (Takashima, 1986).

8.2.3 Pathomechanismus auf zellulärer Ebene

Nachdem nun zuerst die Risikofaktoren generell besprochen, dann die pathogenetischen Faktoren der größeren Systeme dargestellt wurden, nähern wir uns nun den zellulären Vorgängen, die für die PVL verantwortlich sind.

8.2.3.1 Metabolismus

Der Metabolismus des Zerebrums ist beim Neugeborenen und Fötus im Vergleich zum Erwachsenen deutlich erhöht. So beträgt der zerebrale Blutfluß 20-25% des kardialen Auswurfvolumens, während er beim Erwachsenen nur bei 16% liegt. Der O₂-Verbrauch des neonatalen Gehirns liegt bei 54%, beim Erwachsenen bei 30%. Mehr als 80% der endogenen Glucose wird für den Gehirnstoffwechsel benötigt. Durch Asphyxie wird die Autoregulation des zerebralen Blutflusses deutlich behindert (Siehe Kapitel 8.1.4 Blutdruckautoregulation). Diese eben genannten Fakten machen sehr deutlich, daß Ischämie, Hypotension oder Hypoxie eine fatale Wirkung auf das Hirngewebe haben können (Sann, 1985). Wie im Tierexperiment nachgewiesen wurde, ist die weiße Substanz wesentlich anfälliger als die graue Substanz und kann schlechter auf Blutdruckschwankungen reagieren (Abramowicz, 1964; Young, 1982). Durch MRS kann die metabolische Aktivität des Gehirns dargestellt werden. Diese metabolische Aktivität ist bei Kindern mit Schädigung der weißen Substanz deutlich gemindert, so daß hier einerseits schädliche Substanzen nicht abtransportiert werden können, andererseits das reguläre Wachstum nicht vollzogen wird (Younkin, 1993; Goplerud, 1993).

8.2.3.2 Myelinisierung

Den Hauptteil der erhöhten metabolischen Aktivität macht neben der Vaskulogenese die Myelinisierung aus. Immunhistochemische Untersuchungen zeigten eine defekte Myelinisierung in den Arealen der PVL, Ferritin positive Oligodendroglia (für die Myelinisierung verantwortlich) waren deutlich erniedrigt, sowohl in nekrotischen Gebieten als auch in gliotischen Bezirken, und somit kann keine oder nur eine geringe Myelinisierung stattfinden (Iida, 1995). Die Aktivität der Myelinisierung ist recht unterschiedlich und kann - je nach Gestationsalter und Krankheit - verschiedene Gebiete für Hypoxie, Ischämie oder Hypotension vulnerabel machen (Kinney, 1994). Gerade um den Geburtstermin beginnt die Myelinisierung der Pyramidenbahn und des Nervus/Tractus opticus (Schlote, 1983). Gerade diese Gebiete zeigen dann die typischen klinischen Auffälligkeiten der PVL (Siehe Kapitel 7 Klinik).

Dem Prozeß der Myelinisierung geht eine exzessive Vermehrung von Oligodendrogliazellen (Myelinisationsglia) voraus (Schlote, 1983). Die Schäden der PVL sind genau in den Gebieten zu finden, die gerade aktiv myelinisieren (Barkovich, 1992a). Dabei sind sich die Wissenschaftler nicht einig, wie der Schaden mit seinen klinischen Symptomen zu erklären ist. Generell kann man davon ausgehen, daß durch die Nekrosen die Leitungsbahn geschädigt ist und damit die Übermittlung der Information von Cortex zur Peripherie gestört ist. Barkovich (1992a) vertritt die These, daß es durch die Schädigung der Fasern zu einer retrograden Degeneration der gesamten Nervenzelle bis hin zum Cortex kommt (sog. Dying back Theorie). Er erklärt, daß erst durch den Schaden der Zelle selbst in der grauen Substanz die klinischen Symptome zu erklären sind.

Es zeigt sich aus dem oben Genannten eine starke Assoziation zwischen Myelinisierung und PVL-Läsionen.

Was schädigt aber nun die weiße Substanz bzw. die Oligodendrogliazellen auf zellulärer Ebene? Das wird im folgenden Kapitel erläutert.

8.2.3.3 Zytokine

Endotoxine, die bei Infektionen - sei es durch einen Infekt der Mutter oder des Säuglings – ausgeschüttet werden, stimulieren vor allem Makrophagen, Zytokine zu produzieren. Gut erforscht ist der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) mit seinen Wirkungen auf die Durchblutung des kindlichen Gehirns.

1. TNF löst eine Hypotension aus, die im ungünstigsten Fall eine Hirnischämie zur Folge hat, und diese kann verantwortlich für eine PVL sein.
2. TNF löst eine disseminierte intravasale Koagulation aus. Dadurch entstehen Gefäßobstruktionen, die ebenfalls eine Ischämie verursachen und damit eine PVL möglich machen.
3. TNF stimuliert PAF (Plättchen aktivierender Faktor), ein starker Mediator von entzündlichen Reaktionen, der seinerseits verstärkend in die Pathogenese der PVL eingreift mit
 - a. Vasokonstriktion (Verstärkung der Ischämie)
 - b. Membraninstabilisierender Wirkung, damit
 - c. Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und nachfolgender Akkumulation von toxischen Stoffen in der Gehirnsubstanz.
4. TNF kann direkt Oligodendrogliazellen zerstören, die Proliferation von Astrozyten stimulieren (Gliose) und hat einen toxischen Effekt auf das Myelin (Leviton, 1993).

Wie schon in Kapitel 8.1.13 Infektionen gezeigt, sind die Kinder mit Infektionen (Chorioamnionitis, Intrauteriner Infektion, Sepsis) einem deutlich erhöhten Risiko einer PVL ausgesetzt. Der TNF könnte ein wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Entstehung von PVL sein. Therapeutisch können deshalb auch Substanzen eingesetzt werden, die TNF oder PAF hemmen z.B. Cyclooxygenasehemmer (Leviton, 1993).

Neben TNF zeigten sich noch andere Zytokine bei der Entstehung von PVL, so wird Interleukin 1, Interleukin 6, Ibotensäure (Mykotoxin) und Amyloid Precursor Protein ebenfalls im Zusammenhang mit PVL erwähnt (Deguchi, 1996, 1997; Yoon, 1997a, 1996; Gressens, 1998; Leviton, 1993). Die therapeutische Konsequenz aus dieser pathogenetischen Vorstellung ist, die Kaskade der inflammatorischen Zytokine zu unterbrechen (Dammann, 1997).

8.2.3.4 Freie Radikale

Ein weiterer pathogenetischer Faktor ist die Entstehung von freien Radikalen, die natürlich auch durch Zytokine induziert werden (Chao, 1995). Aber es werden in der Literatur ja durchaus nicht infektiöse Fälle von PVL erwähnt. Es muß also noch andere Faktoren geben, die eine PVL verursachen können. Oka (1993) zeigte in einem in vitro Versuch an Oligodendrogliazellen die Vulnerabilität dieser Zellen auf Glutamat (Ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter). Glutamat wird bei ischämieinduzierten

Axonschädigungen freigesetzt. Bei in vitro Versuchen zeigte sich die hohe Vulnerabilität von Oligodendrogliazellen, dabei wurde der Zelltod nicht durch Rezeptoren vermittelt, sondern durch sekundäre Aufnahme des Glutamats durch natriumabhängigen und natriumunabhängigen Transport. Die Toxizität auf die Zelle war durch freie Radikale vermittelt. Verhindert werden konnte die Glutamataufnahme der Zelle durch spezifische Antagonisten (beta-Hydroxyaspartat) oder durch die Hinzugabe von Cystin, so daß unschädliches Glutamat-Cystin entsteht. Die freien Radikale konnten durch sog. Scavenger⁷ (z.B. Vitamin E) weggefangen werden, und somit konnte der Zelltod vermieden werden. Interessanterweise zeigte sich keine Toxizität auf Astrozyten (Oka, 1993). Juurlink (1997) zeigt, daß Oligodendrogliazellen eine geringere Glutathion und eine höhere Eisenkonzentration besitzen als Astrozyten. Glutathion ist ein sog. Free-Radical-Scavenger, während Eisen die Entstehung von freien Radikalen unterstützt, dabei sind Prä-Oligodendrogliazellen noch wesentlich anfälliger als reife Zellen (Stephen, 1998).

Johnston (1995) erklärt die Glutamatschädigung folgendermaßen: Durch Glutamat wird der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) - Rezeptor stimuliert. Dadurch bleibt der zugehörige Kanal für eine längere Zeit geöffnet, um neuronale Migration und Synapsensprossung zu erleichtern. Bei Ischämie kann dieser Transmitter (Glutamat) nicht abtransportiert werden, es kommt zu einer Überstimulation, die in einer Schädigung der entsprechenden Zelle resultiert (Johnston, 1995).

Hypoxanthin ist ein Marker für hypoxisch-ischämischen Hirnschaden. Bei PVL-Kindern zeigten sich deutlich erhöhte Hypoxanthinspiegel. Bei der Reperfusion des Gehirns entstehen dann freie Radikale, die zu Gewebeschäden führen (Russell, 1992). Perlman (1998) hat sogar eine noch elegantere Methode gefunden, um erhöhte Hypoxanthinspiegel nachzuweisen und sie mit PVL in Verbindung zu bringen. Hypoxanthin wird nach Reperfusion in Harnsäure umgewandelt. Kinder mit erhöhter Inzidenz von PVL zeigten postpartal einen Anstieg von Harnsäure. Perlman schlägt vor, Kinder mit erhöhter Harnsäure gezielt nach PVL oder intraventrikulärer Blutung zu untersuchen.

⁷ Wörtlich Übersetzung aus dem Englischen = Aasfresser; in diesem Kontext Fänger von freien Radikalen.

8.2.4 Fazit

Wie in diesem Kapitel gezeigt, ist die Entstehung der PVL auf verschiedene Weise möglich, und es gibt die unterschiedlichsten Ansätze, die Pathogenese zu klären. Vermutlich reicht ein Erklärungsansatz nicht aus, weswegen das Kapitel sich sehr ausführlich mit diesem Thema beschäftigt hat.

Es handelt sich anscheinend um eine Kombination aus

1. **Hypoperfusion** der weißen Substanz bei gleichzeitiger
2. **Hypotension** oder niedrigem zerebralen Blutfluß ($< 10\text{ml}/100\text{g}$ pro Minute) und
3. kommen bestimmte **metabolische Veränderungen** in Frage, die durch Hypoxie verursacht werden (Rorke, 1992).

9 Prognose

Die spastische Diplegie gilt als typische Folge der PVL. Dabei ist die spastische Diplegie häufig mit einer Schielneigung verbunden. Das lässt sich aus der Morphologie ableiten, denn wie oben bereits erwähnt, sind kortikospinale (motorische) Bahnen der unteren Extremitäten und die Sehstrahlung betroffen. Bei ausgedehnten Läsionen sind jedoch auch Tetraspastik, sensorische und mentale Defizite (Assoziationsfasern) und ein Anfallsleiden möglich (Jorch, 1993). Siehe auch Kapitel 7 Klinik.

Mittels Ultraschall lässt sich schon früh eine prognostische Einschätzung treffen. Fehlen die sonographischen Befunde trotz regelmäßiger Untersuchung, entwickelt sich in 90% keine Zerebralparese, sofern nicht ein anderer Risikofaktor, wie z.B. eine schwere Hirnblutung vorliegt (Nwaesei, 1988). Bei einer prolongierten Echodensität liegt die Wahrscheinlichkeit für eine normale motorische Entwicklung auch noch in der Größenordnung von 90%. Dabei lässt sich allerdings nichts über die Inzidenz von intellektuellen Störungen sagen (Levene, 1990).

Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit bei einer zystischen PVL. Hier steigt die Wahrscheinlichkeit einer Zerebralparese auf 90%, insbesondere dann, wenn der Befund ausgedehnt, beidseitig und okzipital ausgeprägt ist (Regev, 1995, Hayakawa, 1994; Fazzi, 1994; Rogers, 1994; Fujimoto, 1994a; Rademaker, 1993; De Vries, 1993, 1992b; Graham, 1987).

Der Nachweis einer ausgedehnten PVL ist neben der selten überlebten Hirnblutung Grad IV das wichtigste Hinweiszeichen auf eine spätere zerebrale Behinderung. Der isolierte Nachweis einer Hirnblutung Grad I oder II gibt keinen Hinweis auf eine schlechte Prognose, und die Hirnblutung Grad III mit oder ohne Hydrocephalus gibt nur einen mäßigen Hinweis (Jorch, 1993).

Kinder mit sonographisch gesicherter PVL entwickeln in 96% aller Fälle schwere neurologische Ausfallserscheinungen: Überwiegend Tetraspastik (56%), kombiniert mit ausgeprägten entwicklungsneurologischen Defiziten. Seltener traten isolierte Spastik der unteren Extremität auf, aber auch dann war die Symptomatik immer mit einer Teilleistungsstörung verbunden (Hirsch, 1994).

10 Prävention

Durch engmaschiges Monitoring, bezüglich des Blutdruckes, des $p\text{CO}_2$ und einer Bradykardie gelangt man zu einer Therapieoptimierung: Diese Parameter stehen aber erst postpartal zur Verfügung. Intrauterin ist nur die Herzfrequenz meßbar. Mit normalen Blutflußkurven ist bei $p\text{CO}_2$ -Werten über 35 mmHg, arteriellen Mitteldrücken über 30 mmHg und Herzfrequenzen über 100/min. Weder das Überschreiten noch das Unterschreiten dieser Werte kann definitiv eine zerebrale Ischämie verhindern bzw. auslösen (Jorch, 1993).

Wie oben bereits erwähnt, verursacht die Beatmung von Frühgeborenen eine Hirnminderdurchblutung, diese ist also auf ein Minimum zu reduzieren. Ebenso ist auf die Verhinderung, Erkennung und Behandlung von nosokomialen Septitiden hinzuweisen, denn diese können hypotensive Zustände auftreten lassen (Jorch, 1993).

Prophylaxe: Obwohl Zusammenhänge zwischen Reife und Geburtsgewicht mit der PVL beschrieben wurden, konnte diese nicht in allen Untersuchungen bestätigt werden (Hirsch, 1994). Hirsch zieht daraus den Schluß, daß die Entwicklung mehr vom Geburtsmanagement und der neonatalen Pflege beeinflusst wird, als von der Unreife des Kindes. Dabei regt er an, eine transkutane $p\text{CO}_2$ -Messung zur Vermeidung einer Hyperventilation durchzuführen und auf alternative Tokolytika (Magnesiumsulfat) umzusteigen (Groome, 1992; FineSmith, 1997).

11 Falldarstellungen

Die einzelnen Fälle werden hier nur mit den wichtigen Details besprochen. Die ausführliche Befunderhebung befindet sich im Anhang.

Die Befunde wurden folgendermaßen erhoben. Von den Gehirnen wurden alle verfügbaren Gehirnregionen, die in Formalinblöcken fixiert sind, mindestens drei Färbungen hergestellt: Hämatoxylin-Eosin, Klüver-Barrera und van-Gieson. Bei den PVL-Läsionen wurde noch eine Goldnerfärbung vorgenommen. Diese Schnitte wurden alle auf pathologische Auffälligkeiten untersucht und mit Immunhistochemie nachuntersucht. Dann wurden GFAP, NF, Ferritin und CD 68 von ausgewählten Schnitten angefertigt und erneut beurteilt. Bei besonderen Fragestellungen wurde im Einzelfall eine Eisenfärbung zur Abklärung einer Blutung oder Kresylviolett, Kossa oder PAS zur Anfärbung von Amphophilen Globuli hergestellt. Nach der eigenen Befunderhebung wurde dieser mit der Aktenlage des Neuropathologischen Instituts verglichen. Die makroskopische Beurteilung mußte aus der Akte übernommen werden, da die Präparate alle schon fixiert waren. Der Obduktionsbefund der Allgemeinpathologie liegt der neuropathologischen Akte bei und wurde ebenfalls mit aufgenommen. Weiterhin wurden die verfügbaren Daten aus Kinder- und Frauenklinik eingesehen, um den klinischen Verlauf mit den neuropathologischen Befunden zu korrelieren. Leider waren einige Akten davon schon vernichtet. Für die Arbeit wurden die wichtigsten Präparate photographiert, um sie hier gut nachvollziehbar zu präsentieren.

Liste der Falldarstellungen

	Name	NI-Nummer	Alter	SSW	Besonderheiten	Diagnose
1.	Andreas A.	5617	42 Tage	k. A.	Vitium cordis, Rechtsherzinsuffizienz	PVL
2.	Bernd B.	7079	8 Tage	31 Sectio	Fetale Tachykardie, Nierenversagen, Subarachn. Bltg.	PVL
3.	Christof C.	5551	20 Tage	k. A.	Rechtsherzdilatation	PVL
4.	Diana D.	5937	½ Stunde	38 Sectio	Multiple Mißbildungen, erbliche Genese, Hydramnion, fraglicher Infekt	PTL mit h.A. und A.G.
5.	Emil E.	6431	98 Tage	35 p.v.n.	SID, Infektreaktion einzelner Organe	PTL mit A.G. und Gliose
6.	Felicitas F.	6001	73 Tage	38 p.v.n.	Rechtsherzinsuffizienz, Hypoparathyreoidismus, Krampfanfälle, Klebsiellenpneumonie, Enterokolitis, Meningitis, Ependymitis	PTL mit h.A., A.G. und A.G.G.
7.	Gabriel G.	6557	3 Stunden	37 p.v.n.	Hydramnion, multiple Mißbildungen, Nervenzellheterotopie, mehrkernige Riesenzellen, geringe entzündliche Reaktion der Leptomeninx	PTL mit A.G. und Gliose
8.	Hans H.	5558	41 Tage	k. A.	Rechtsherzdilatation, allgemeine entzündliche Reaktion, Makrophagenmeningitis	PTL mit h.A. und A.G.G.
9.	Ivan I.	6475	13 Tage	31 p.v.n.	Mutter HIV positiv, abszedierende therapieresistente Pneumonie	PTL mit A.G. und Gliose
10.	John J.	7611	2 Jahre 8 Monate	k. A.	Atemstillstand bei der Geburt, Krampfanfälle, Entwicklungsstörung, Nervenzellheterotopie	PTL mit h.A. und Bemerkungs- rückstand

Abkürzungen: A. G. G.: akut geschädigte Gliazellen, A. G.: Amphophile Globuli,
h. A.: hypertrophe Astrozyten, k. A.: keine Angaben, p. v. n.: per via naturalis (vaginale
Entbindung), PTL: Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie,
PVL: Periventrikuläre Leukomalazie, SID: Sudden infant death (plötzlicher Kindstod),
SSW: Schwangerschaftswoche

11.1 Andreas A. Nr: 5617

Ein klassischer Fall von Periventrikulärer Leukomalazie.

11.1.1 Befunderhebung

Der männliche Säugling war 42 Tage alt und wog am Todestag 2640 g. Leider konnten keine Angaben über Schwangerschaft, Geburtsverlauf, Geburtsgewicht und APGAR gewonnen werden. Trotzdem bietet dieser Fall plausible Erklärungen für die PVL.

Die einzigen Angaben des behandelnden Arztes waren ein Vitium cordis und ein Fokus im EEG. Es wurden neonatale Krampfanfälle rechts gesehen.

Aus den Befunden der allgemeinen Pathologie ist vor allem das Vitium cordis connatum hervorzuheben. Es handelt sich um eine Atresie der Mitralklappe mit Ventrikelseptumdefekt, eine präduktale Isthmusstenose mit offenem Ductus Botalli und offenem Foramen ovale. Der linke Ventrikel ist hypoplastisch, während kompensatorisch der rechte Ventrikel hochgradig hypertrophiert und dilatatiert ist. Aufgrund dieses schweren kardialen Befundes mit Rechtsherzinsuffizienz, lassen sich die Befunde an den Organen und am Gehirn gut erklären. Die Leber, Milz Nieren und Gehirn weisen deutliche Zeichen der Blutstauung auf.

Makroskopisch zeigt sich das in einer Hyperämie der weichen Hirnhäute, mit Zeichen des gesteigerten Hirndruckes und in einer starken Blutstauung der pialen Gefäßen. Eine kleine frische Subarachnoidalblutung ist vermutlich erst kurz vor Eintritt des Todes entstanden.

Das Gehirn zeigt eine abgeschlossene Windungsbildung, die darauf schließen läßt, daß es sich um keine ausgeprägte Frühgeburt handeln kann.

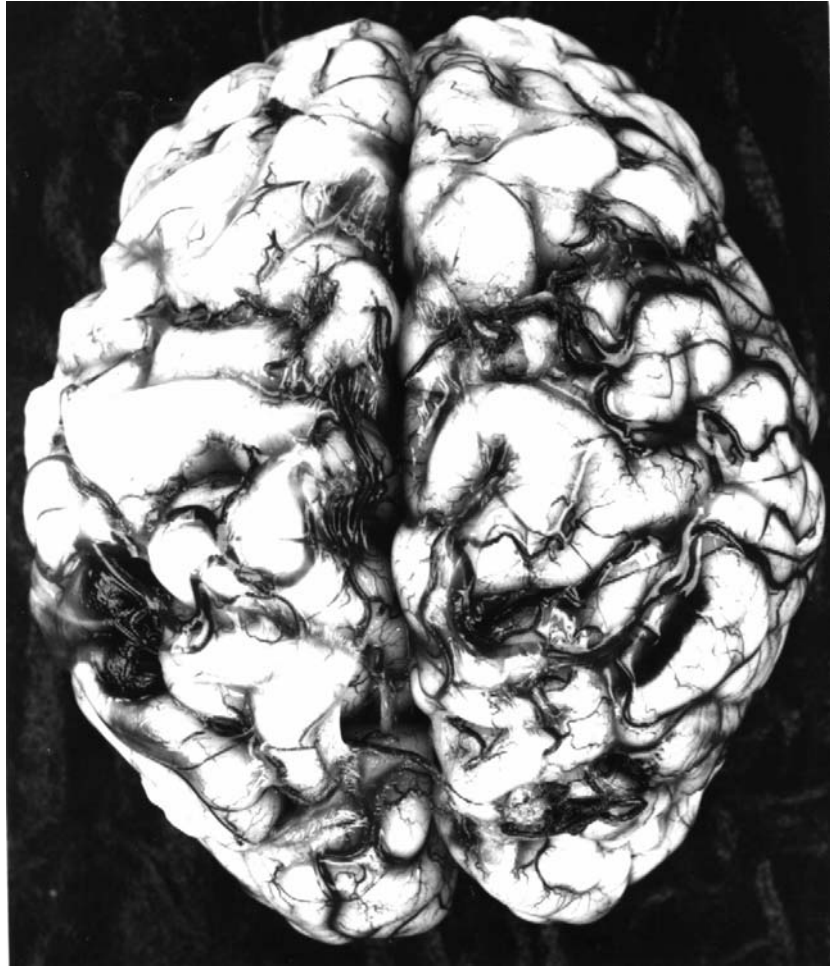


Abbildung 12: Es zeigen sich gut sichtbar die gestauten Gefäße in der makroskopischen Übersicht.

Links parietal zwischen dem 1. und 2. Parietalläppchen zeigen sich diffuse sulzige Verdickungen der weichen Häute, korrelierbar mit den rechtsseitig gesehenen Krampfanfällen.

Bezüglich der PVL lassen sich mit bloßem Auge in allen Schnitthöhen kleine fleckige weißliche und graue Herdchen erkennen, außerdem feine frische Blutungen im Mark mit einem größeren Blutungsherd mit ca. 5 mm Durchmesser. Die Markherdchen und Blutungen sind besonders neben den Seitenventrikeln lokalisiert. Vermutlich handelt es sich bei den kleinen Blutungen um sekundäre Einblutungen.

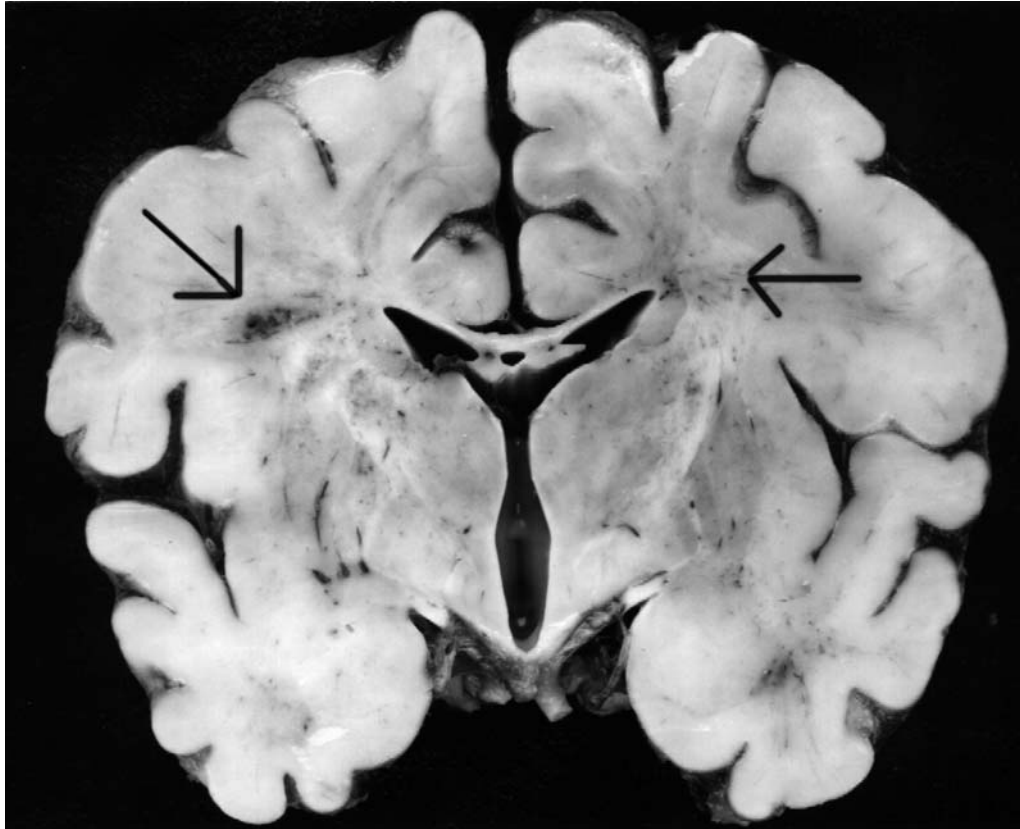


Abbildung 13: Linker Pfeil zeigt die kleinen Einblutung in die PVL-Läsionen. Rechter Pfeil die weißlichen grauen Herde, die einer PVL ohne Einblutung entsprechen.

Bevor ich nun genauer auf die PVL-Herde eingehe, möchte ich zunächst die restlichen auffälligen mikroskopischen Befunde darstellen. Wie auch schon makroskopisch gesehen, findet sich eine Blutstauung, die sich auch im Plexus chorioideus, in den intrazerebralen und meningealen Gefäßen sehen läßt. Im Cortex zeigt sich ein perizelluläres und perivaskuläres Ödem. Das Ependym zeigt Defekte und versenkte Ependymschläuche. Es lassen sich keine entzündlichen Infiltrate nachweisen.

Auf den **Doppelhemisphärenschnitten** lassen sich beiderseits verschieden große Herde erkennen.

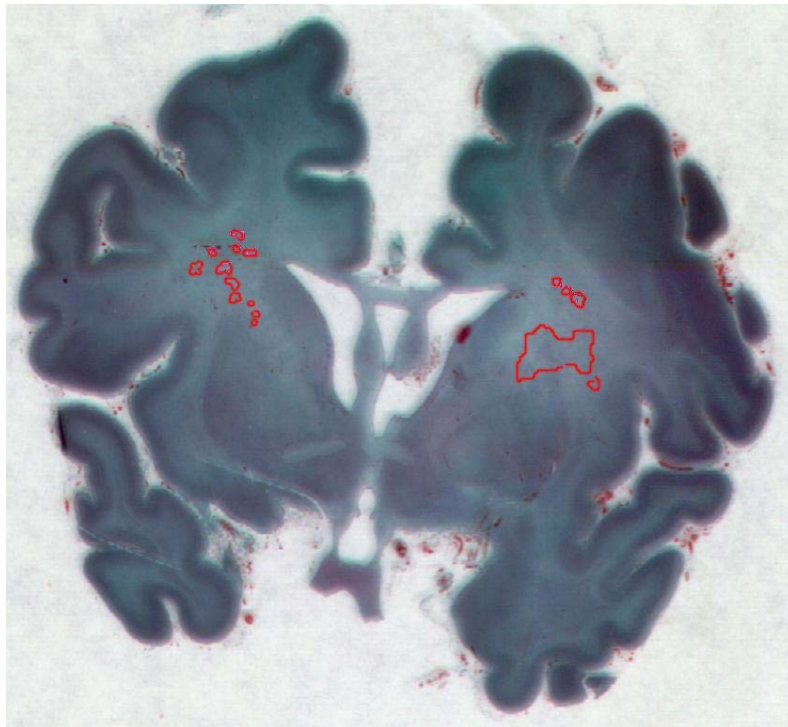


Abbildung 14: Die roten Linien zeigen die Verteilung der PVL-Läsionen auf der Übersicht in Goldnerfärbung

Mikroskopisch sind die sog. Retraction-balls (Retraktionskugeln, Axonaufreibungen) gut in den verschiedenen Färbungen erkennbar. Gelegentlich ist eine Blutung am Rande des Herdes zu erkennen, häufiger jedoch Gefäßeinsprossungen (mit prominenten Endothelzellen) und leichte Astrogliareaktion, herdförmig auch massiv.

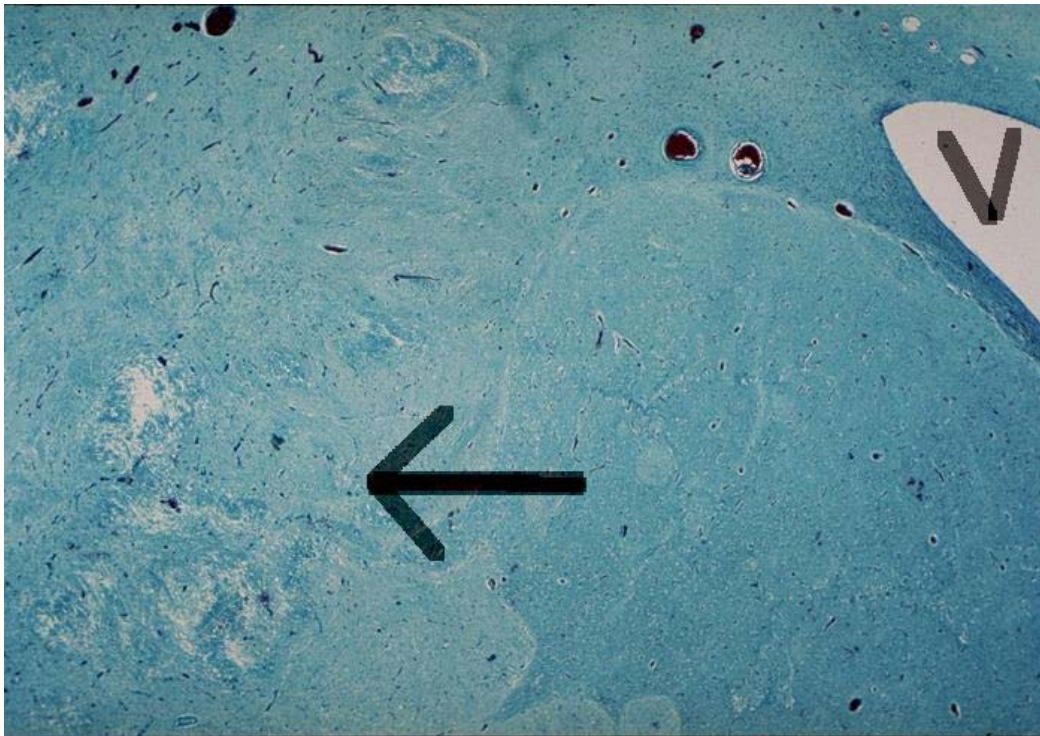


Abbildung 15: Topographie der Läsion ist gut zu erkennen. Rechts oben mit „V“ gekennzeichnet der Ventrikel und im weißen Mark die Läsion mit zentraler Nekrose. Goldnerfärbung, 20ig-fache Vergrößerung

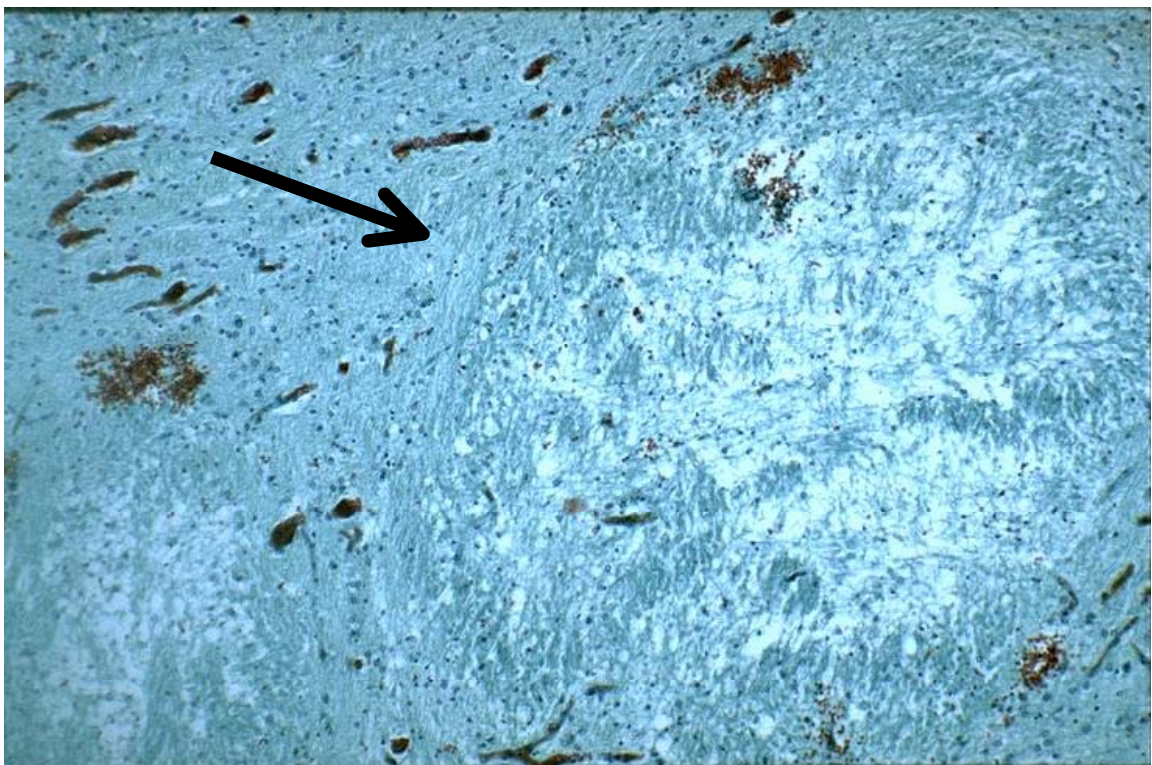


Abbildung 16: Derselbe Herd in 100-facher Vergrößerung (Goldnerfärbung): Man sieht gut die pallisadenartige Anordnung der Axondegenerationen (Retraktionskugeln).

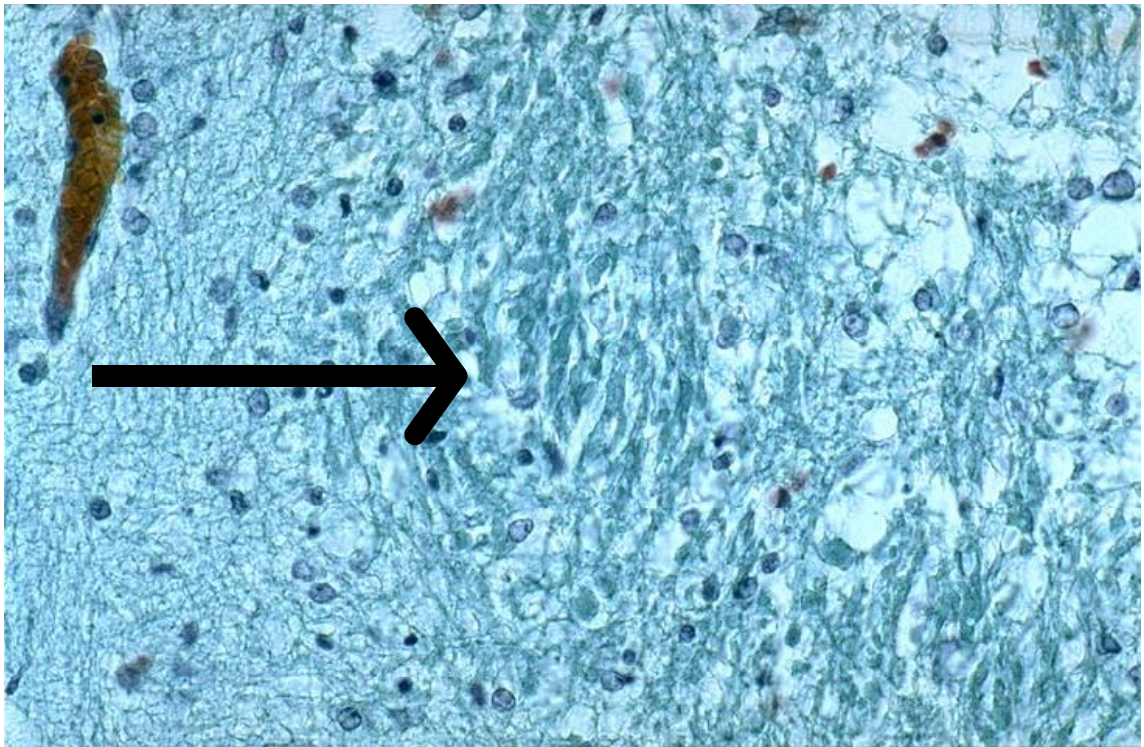


Abbildung 17 Rand desselben Herdes in 400-facher Vergrößerung (Goldner). Rechts zeigt sich die Nekrose, links normales Hirngewebe. Man sieht deutlich die Axonaufreibungen (Retraktionskugeln). Überall sind reaktive Gliazellen zu sehen mit etwas glasigem vergrößertem Zellkern.

In der **Immunhistochemie** ist dann deutlich zu erkennen (**GFAP**), daß im Herd keine Astroglia zu finden ist und in der Umgebung eine massive Gliose auftritt, die am Rand der Nekrose beginnt und weit über die Schädigungsherde hinausgeht. Die Astrozyten sind reaktiv vergrößert mit großen blasigen Kernen. Erst in größerem Abstand zum Herd läßt die Gliose nach.

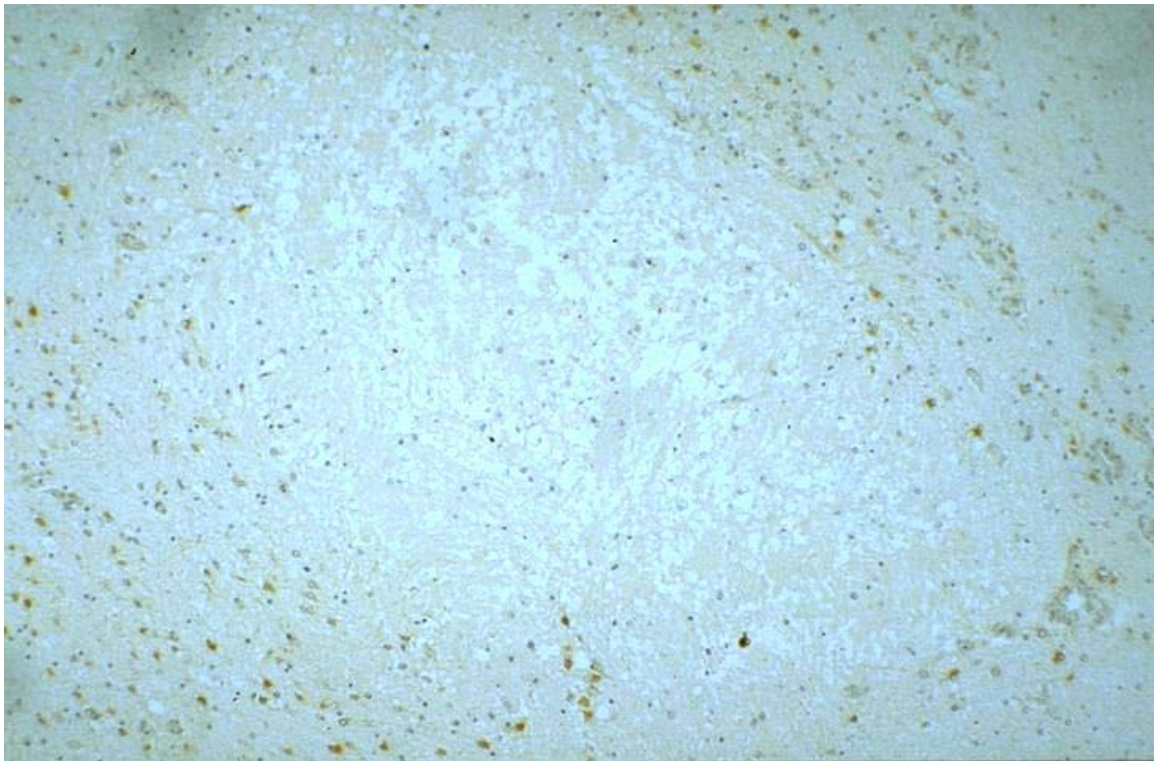


Abbildung 18: GFAP in 100-facher Vergrößerung. Im Nekrose Herd keine positive Reaktion, während der gesamte Herd von GFAP - positiven Zellen umgeben ist.

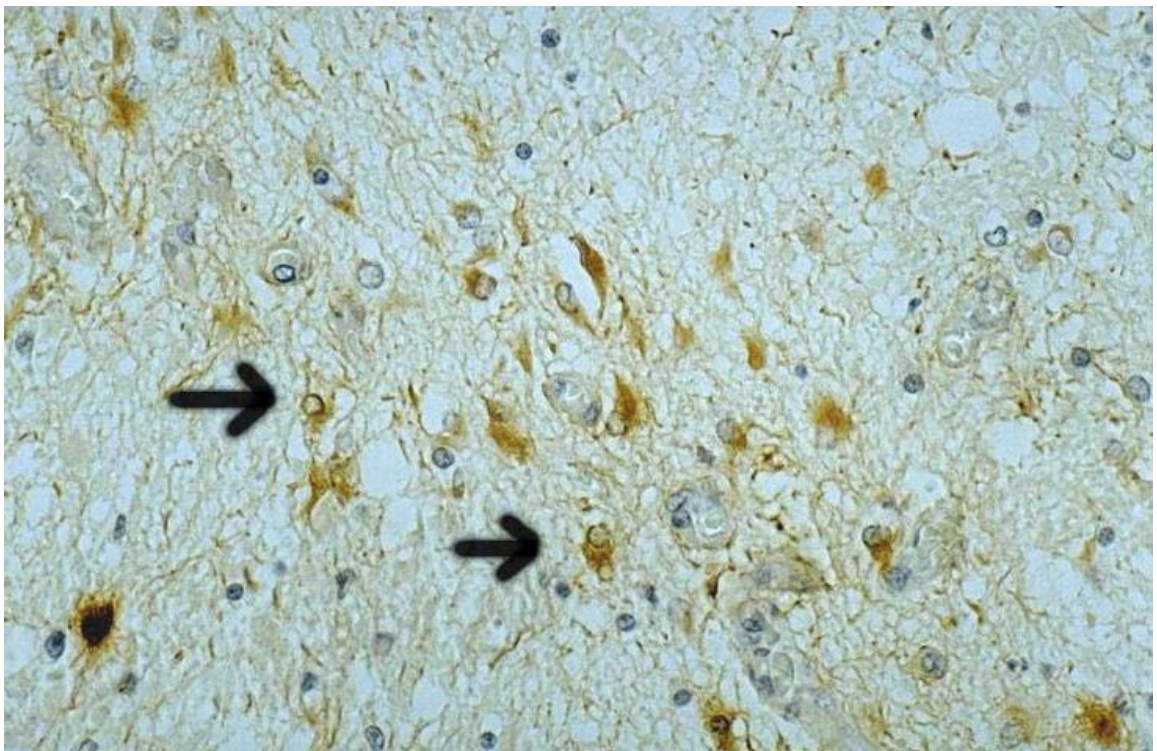


Abbildung 19: GFAP in 400-facher Vergrößerung. Pfeile: reaktiv vergrößerte GFAP – positive Astrozyten mit großem blasigem Kern.

CD 68: Diese Färbung bringt keine positive Reaktion hervor, deutet aber nicht auf eine Abwesenheit von Makrophagen hin, da bei Autopsiematerial durch Autolyse die entsprechenden Antigene aufgelöst wurden.

Ferritin: Dieser Antikörper reagierte positiv, und es sind reichlich mikrogliöse Makrophagen um den Herd herum nachzuweisen. Dabei sieht man die sog. Fettkörnchenzellen (Gitterzellen), die in diesem Fall sicher pathologische Bedeutung haben und das in der Nekrose anfallende Myelin phagozytiert haben. Vergleiche auch Kapitel 4.1.2.2.3 Makrophageneinwanderung.

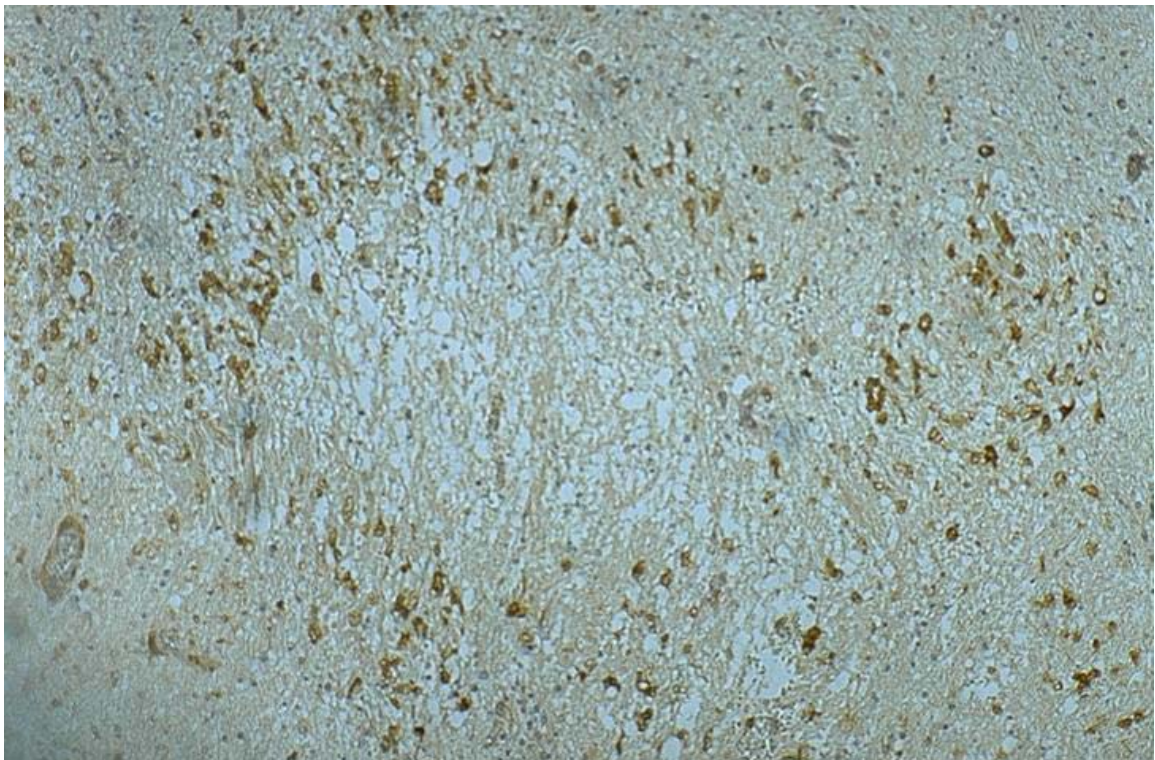


Abbildung 20: Ferritin 100-fache Vergrößerung. Man sieht gut die mikrogliöse Makrophagenansammlungen um den Nekroseherd.

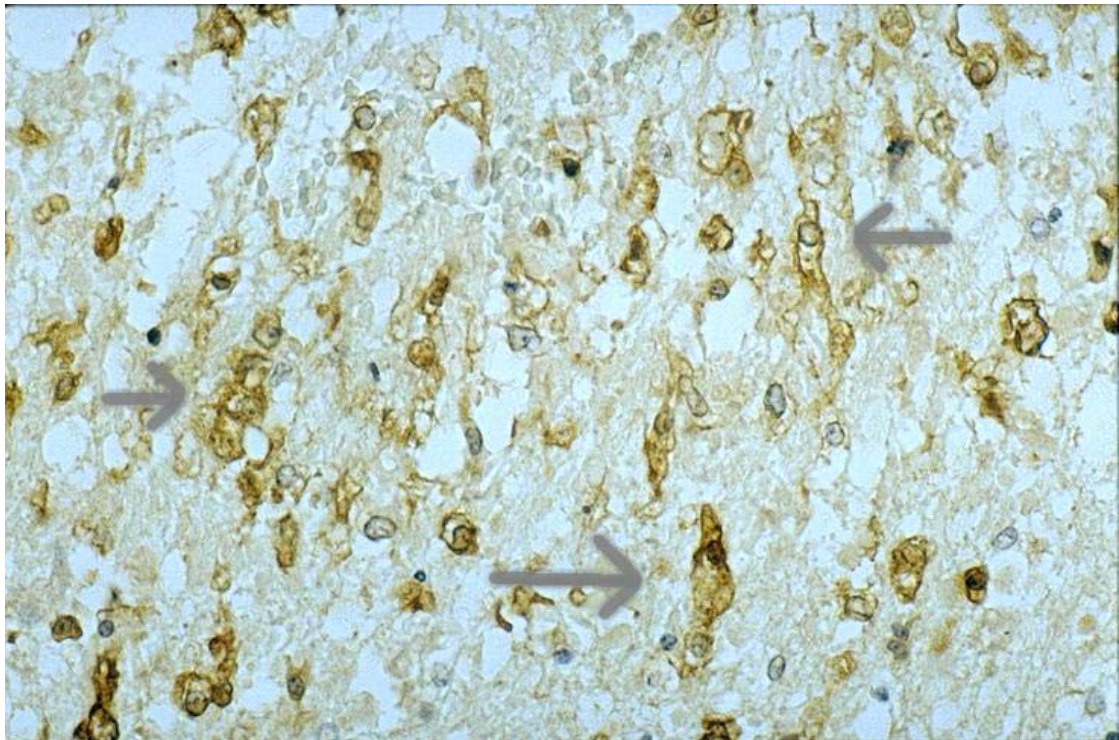


Abbildung 21: Ferritin 400-fache Vergrößerung. Die Pfeile zeigen die mikroglösen Gitterzellen, die mit Lipiden (degenerierte Myelinscheiden) gefüllt sind.

NF: Am Rand des Herdes sind die Retraktionskugeln gut erkennbar, teilweise als braune Kugeln oder als Keule mit schwanzartigen Fortsätzen.

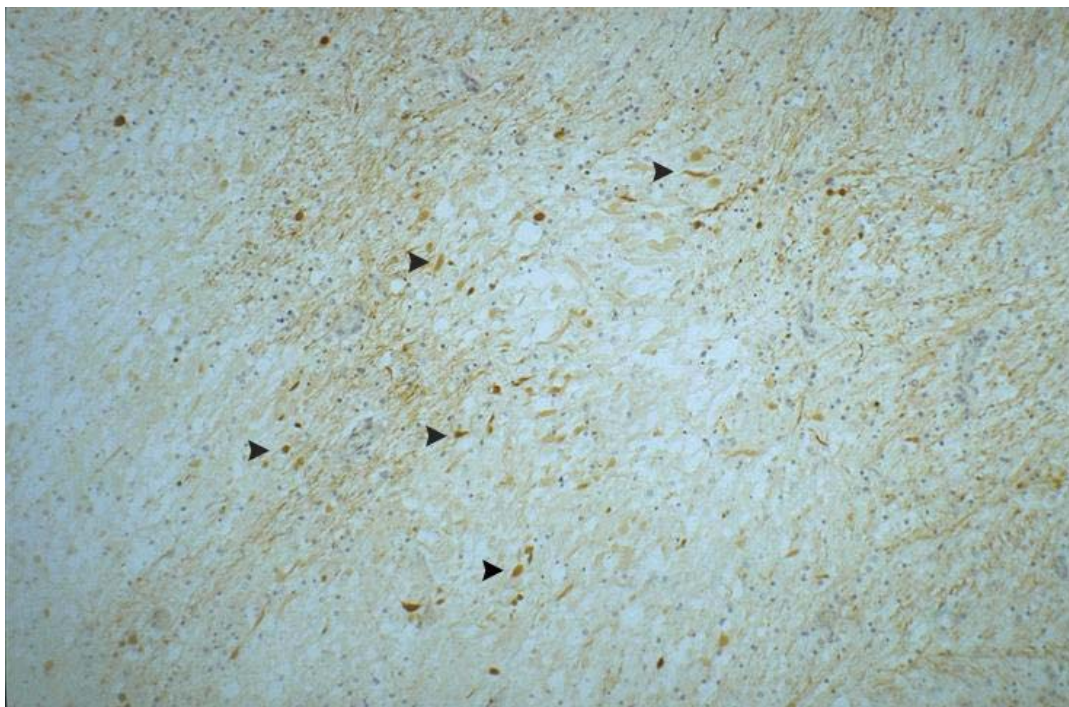


Abbildung 22: NF (Neurofilament) in 100-facher Vergrößerung. Besonders am Rand der Nekrose sieht man die Axonaufreibungen; einige Retraktionskugeln sind mit Pfeilen markiert.

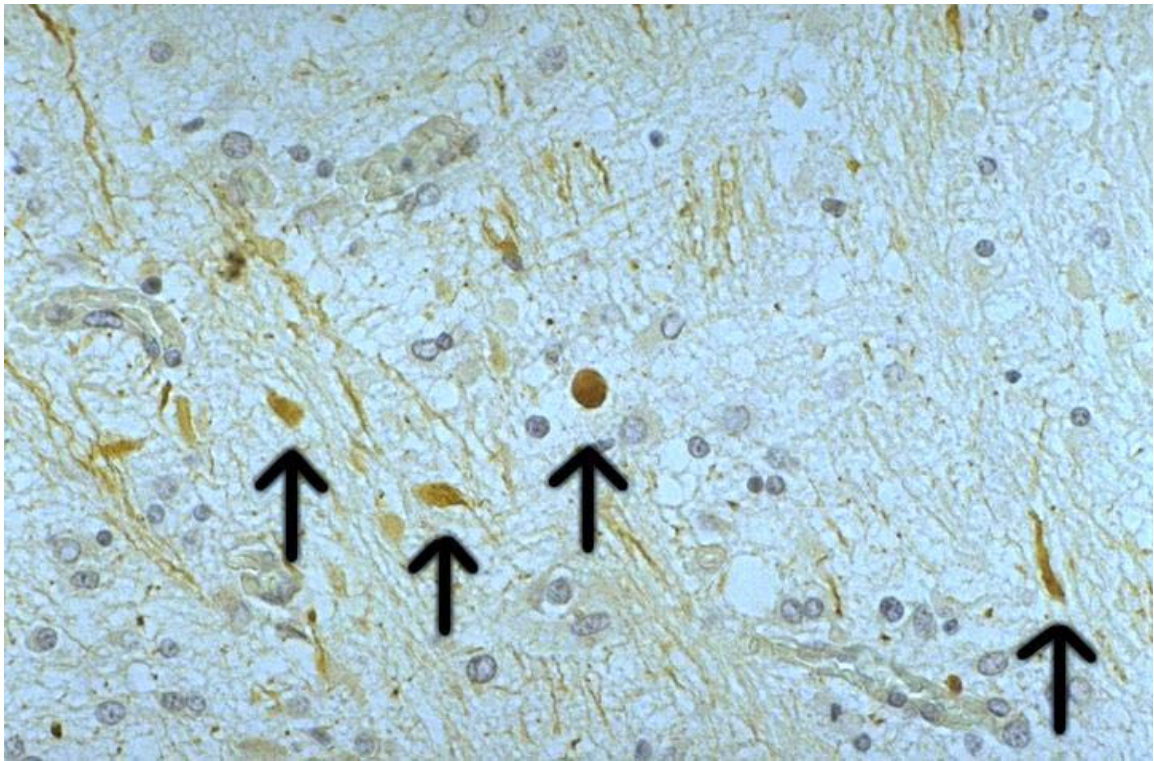


Abbildung 23: NF in 400-facher Vergrößerung: Die Pfeile kennzeichnen die Retraktionskugeln (Axondegeneration).

MBP (Myelin Basic Protein): Man erkennt eine wabige Struktur der Myelinscheiden (Siehe Abbildung 24). Zusätzlich ist innerhalb der Läsionen eine negative Reaktion auf MBP zu erkennen. Dort sind die Axone mit ihren Myelinscheiden degeneriert. Beim Normalgehirn eines ungefähr gleichaltrigen Kindes zeigt sich diese wabige Struktur nicht (siehe Abbildung 25). In diesem Fall läßt sich darauf schließen, daß die Myelinisierung deutlich verzögert ist.

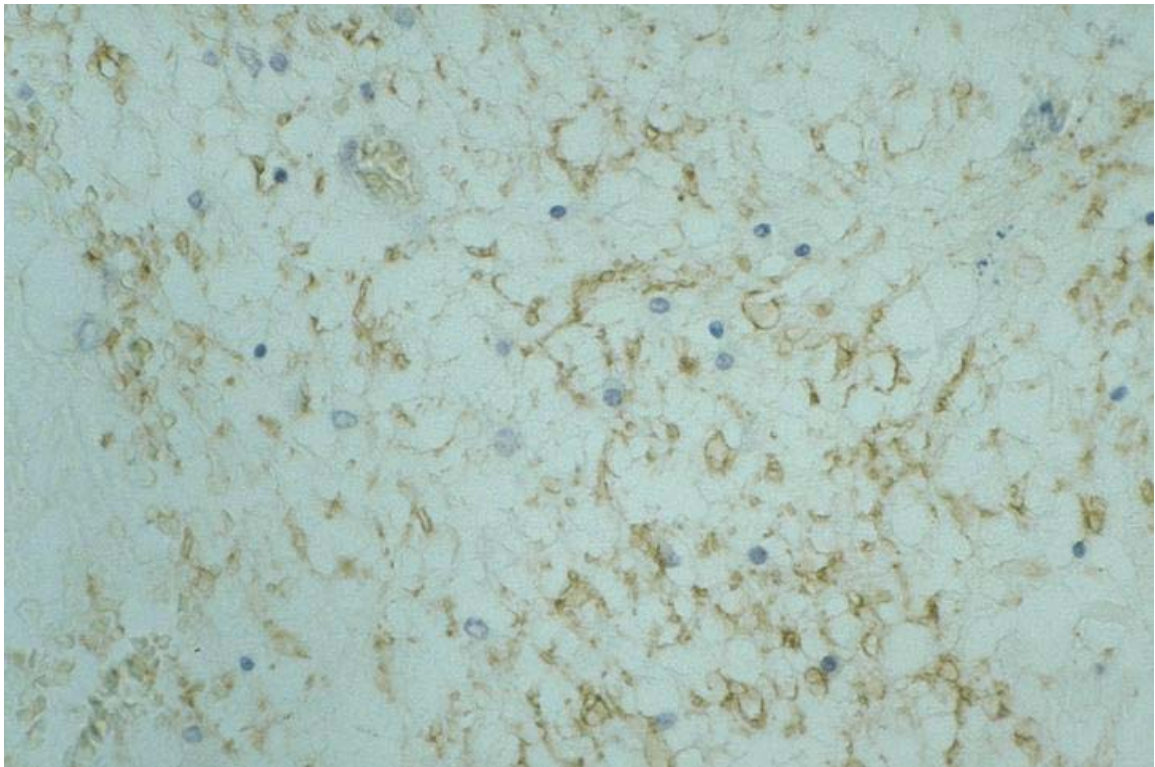


Abbildung 24: MBP (Myelin Basic Protein) Die Myelinschicht zeigt keine normale Konfiguration, sondern eine wabige Struktur.

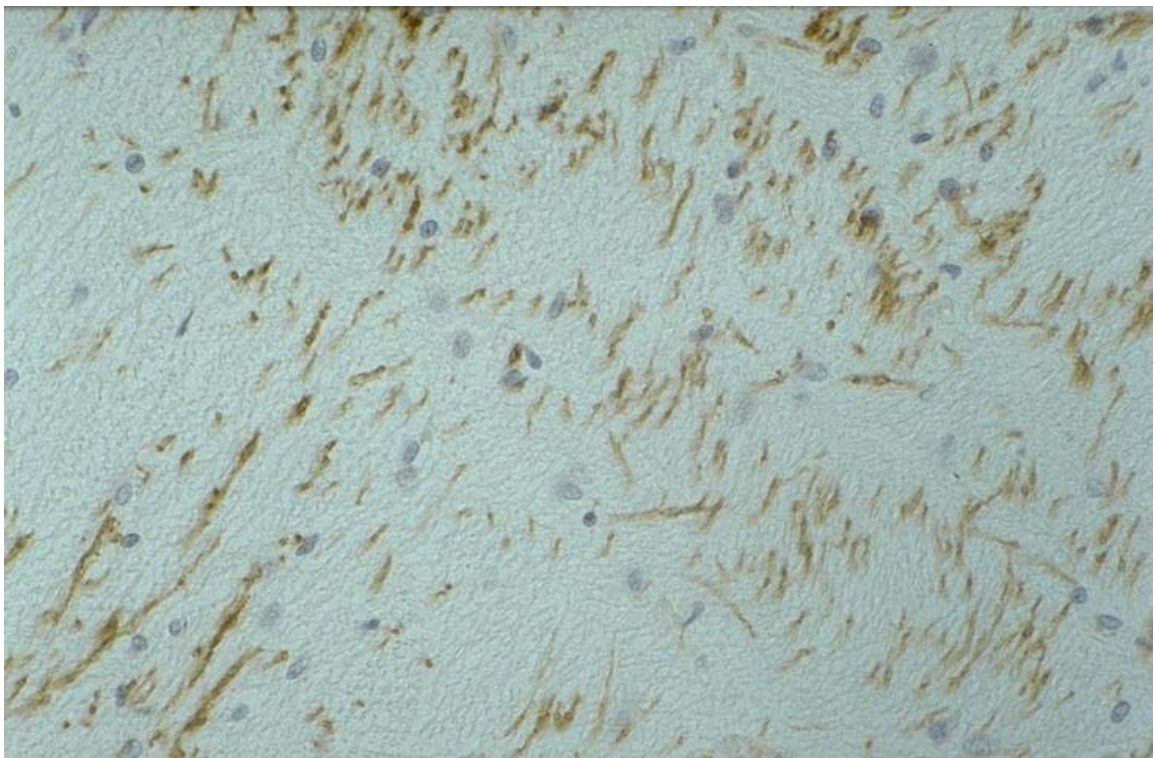


Abbildung 25: Ein normales Gehirn eines Neugeborenen mit einer teilweise ausgebildeten Myelinschicht, die klar strukturiert ist und dem Axonverlauf folgt. (MBP; 400-fache Vergrößerung; rechtes Infundibulum)

Auf den Hirnschnitten der **Occipitalregion** sind noch einige Herde zu finden, die die oben genannten charakteristischen Veränderungen aufweisen, mit Retraktionskugeln, Gliose in der Umgebung und zum Teil mit Makrophagen.

Medulla Oblongata und Kleinhirn sind ohne Pathologischen Befund.

Im Schnitt durch das Mittelhirn ist ebenfalls ein Herd angedeutet erkennbar.

11.1.2 Zusammenfassung und Diskussion

Es handelt sich hier vom neuropathologischen Bild eindeutig um eine Periventrikuläre Leukomalazie. Es sind dieselben Veränderungen beschrieben wie schon von Banker & Larroche (1962) mit Koagulationsnekrose, Retraktionskugeln (Axondegenerationen), Gitterzellen und reaktiven Astrozyten. Zusätzlich konnte mittels der NF-Immunhistochemie gezeigt werden, daß die Retraktionskugeln wirklich neuronalen Ursprungs sind. Die Myelinisierung ist im Vergleich zum Normalgehirn deutlich verzögert und würde vermutlich aufgrund der mangelnden Axonverbindungen sehr lange dauern.

Pathogenetisch ist sicherlich die Rechtsherzinsuffizienz von Bedeutung, so daß es zum venösen Stau kam (siehe Abbildung 12). Dieser Stau hat vermutlich ein Hirnödem verursacht und die arterielle Durchblutung zeigte sich vermindert (Vergleiche Kapitel 8.2.2 Vaskuläre Struktur). Es folgt Ischämie mit begleitender Hypoxie. Die giftigen Stoffwechselprodukte (siehe Kapitel 8.2.3.4 Freie Radikale) können bei dem venösen Stau nicht abtransportiert werden und eine Nekrosenentstehung ist dadurch gut zu erklären. Am ehesten handelt es sich wohl um eine postnatale PVL, da die Herde gut abgegrenzt sind und nicht diffus im Mark verteilt sind (Iida, 1993). Da die Läsionen aber eine große Verbreitung zeigen, deutet das auf die Schwere des Krankheitsbildes hin.

Von der Klinik wäre vermutlich bei Weiterleben des Kindes eine Sehstörung aufgrund der okzipitalen Läsionen festzustellen, als auch eine spastische Plegie bei den ausgeprägten Läsionen des weißen Marks. Die Krämpfanfälle sind in diesem Fall wohl nicht direkt mit PVL in Verbindung zu bringen, sondern eher mit dem pathologischen Befund der linken Parietalregion mit diffus sulziger Verdickung der weichen Häute.

11.2 Bernd B. NI: 7079

Auch bei diesem Fall handelt es sich um eine klassische Periventrikuläre Leukomalazie. Dieser Fall ist gut dokumentiert und es lassen sich einige Rückschlüsse ziehen.

11.2.1 Befunderhebung

Das Kind ist 8 Tage alt geworden. Es wurde von einer 28 jährigen Frau (Gravida 3, Para 3) in der 32. Schwangerschaftswoche geboren.

Schwangerschaft und Geburt: Nach zunächst unauffälliger Schwangerschaft, zunehmender Hydrops fetalis im Ultraschall bei intrauteriner fetaler Tachykardie. Sectio wegen drohender kindlicher Asphyxie. Postpartum war das Kind rosig bis gräulich ohne Spontanatmung und mußte sofort intubiert und Pleura punktiert (70 ml klare Flüssigkeit) werden. Die Apgar-Scores waren 5,7 und 7 in der 1., 5. und 10. Minute. Die Herzfrequenz lag um 100 Schläge pro Minute und steigerte sich dann auf 200-250 Schläge pro Minute.

Verlauf: Die Blutgase zeigten eine deutliche Azidose (pO_2 : 11,5; pCO_2 122; pH 6,86, und BE -18 (arteriell). Daraufhin Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) mit intermittierender konventioneller Beatmung. Im Röntgenthorax zeigte sich ein normalgroßes Herz und ein Respiratory Distress Syndrom (RDS). Es wurde Surfactant verabreicht. Der Blutdruck wurde kontinuierlich durch einen arteriellen Nabelkatheter überwacht. Er konnte nur durch Katecholamingabe konstant gehalten werden. Die Herzfrequenz konnte erst nach 4 Stunden durch Verapamil reduziert werden auf 140 – 160 Schläge pro Minute. Im EKG zeigte sich eine Sinustachykardie die unter Digoxingabe spontan kardiovertierte. Danach zeigte sich eine regelmäßige Überleitung mit normalen Zeiten.

Der Hydrops fetalis war vermutlich kardial bedingt. Hämolyse, Infektion oder Chromosomenaberrationen konnten ausgeschlossen werden. Im Röntgen Abdomen zeigte sich ein Hydrops universalis mit Aszites und Pleuraerguß rechts, im Ultraschall Erweiterung der Lebervenen, Aszites und Hepatomegalie als Ausdruck der Rechtsherzinsuffizienz.

Unter Diuretikagabe (Furosemid) kam eine Urinproduktion in Gang, das Kind schied mäßig aus. Eine befriedigende Ausschwemmung gelang jedoch nicht. Im Verlauf entwickelte sich ein Hb und Thrombozytenabfall im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulation. Unter Substitution konnte das Geschehen unterbrochen werden.

Am vorletzten Tag kam es zu Blutdruckabfall, rezidivierenden Bradykardien mit Reanimation und zu konsekutiver Anurie mit Elektolytverschiebungen, die am 6.7.90 nicht mehr beherrscht werden konnte. Der Säugling verstarb in der Anurie mit Herz-Kreislaufversagen.

Im kranialen Ultraschall zeigte sich am dritten Lebenstag rechts frontal eine 1,5 x 1,5 x 1,5 cm große Zyste und eine erhöhte Echodensität okzipital paraventriculär. Bei Nachfolgeuntersuchungen zeigte sich eine Einblutung in die Zyste am dritten Lebenstag. Es resultierte ein Hirnödem mit Linksverschiebung der Mittellinie. Am sechsten Lebenstag konnte eine zystische Transformation gesehen werden.

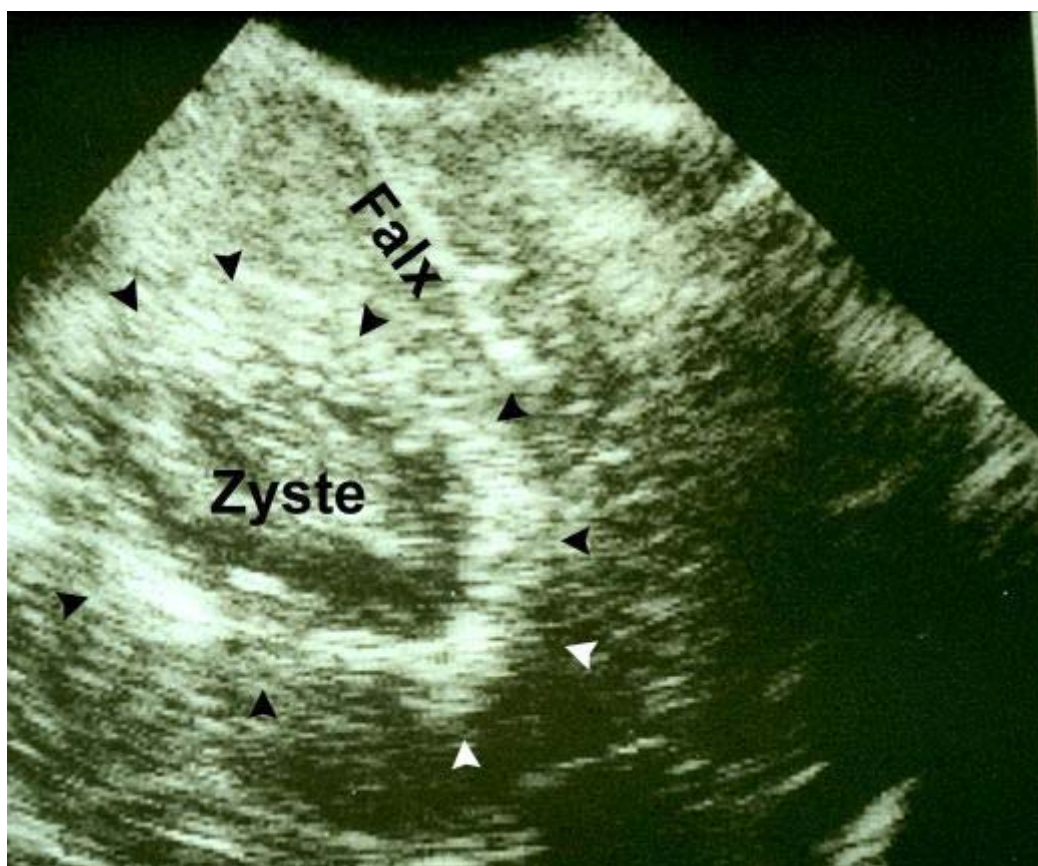


Abbildung 26: Ultraschall vom 6. Lebenstag. Große Zyste rechtsseitig (Pfeile) mit Einblutung und Randödem. Hirnödem mit Verdrängung der Falx cerebri nach links.

Allgemeinpathologische Befunde: Das Herz zeigt eine geringe Linksherzhypertrophie. Der rechte Ventrikel und Vorhof ist dilatiert passend zu einer Rechtsherzinsuffizienz. Frische Herzmuskelnekrosen im Bereich des rechten Vorhofes und an der Herzbasis frische Herzmuskelnekrosen, spaltförmiges offenes Foramen ovale und sondierbarer Ductus arteriosus botalli, seröser Pleuraerguß beidseitig, diffuse Verdichtung des Lungenparenchyms, histologisch deutliche Zeichen der Unreife der Lunge, ausgedehnte Atelektasen. Bronchopulmonale Dysplasie Grad I. Reste weniger hyaliner Membranen. Im Abdomen seröser Aszites, Blutstauung der Milz, fleckförmige Schleimhautblutungen in Ösophagus, Magen, Rektum und Harnblase. Schockniere mit frischen Epithelnekrosen proximaler Tubuli.

Neuropathologisch zeigt sich makroskopisch eine Mark- und Rindenhyperämie sowie Stauung der Gefäße im Bereich des gesamten Gehirns. Großer Parenchymdefekt des rechten Frontallappens (5x3,5x3 cm), vermutlich nach intrazerebraler flächenhafter subarachnoidaler Einblutung mit ähnlich großem Blutkoagel, auf einer Seite mit Leptomeninx bedeckt.

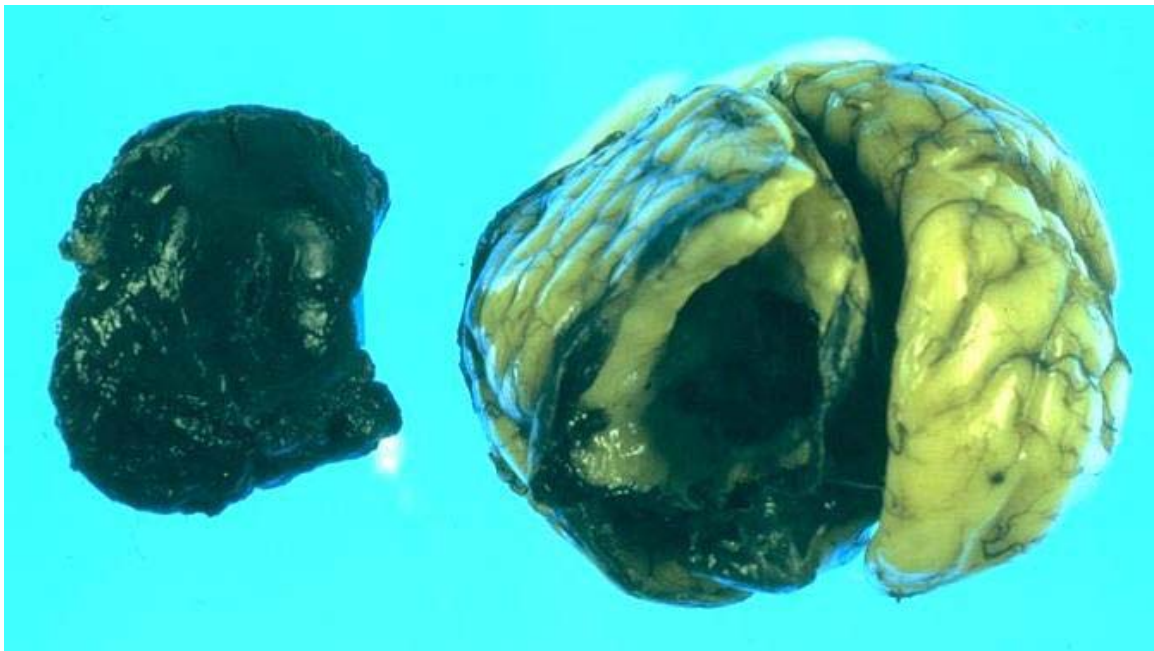


Abbildung 27: Makroskopische Ansicht des Gehirns mit großem Blutkoagel und Verdrängung der Hirnsubstanz rechts frontal.

Makroskopisch deuten zahlreiche kleinste herdförmige Erweichungen des periventrikulären Marklager beider Großhirnhemisphären auf eine Periventrikuläre Leukomalazie. Sie sind von krümeliger Konsistenz besonders akzentuiert um die Hinterhörner gelegen. Hirnbasis, Hirnnerven, Hirnstamm Brücke, Medulla oblongata, Kleinhirn und Rückenmark unauffällig.

Auch **mikroskopisch** zeigt sich eine Hyperämie und Gefäßstauung. In den Schnitten in Höhe der Hippocampusregion finden sich große ventrikelnähe Markdefekte und stark verminderte Zellzahl mit nahezu vollständigem Fehlen von Makrophagen sowie frische Einblutungen mit negativer Eisenreaktion, die vermutlich erst kurz vor dem Tod eingetreten sind. Die Rinde ist bei alterstypischem Reifungszustand gut erhalten. Auf dem Doppelhemisphärenschnitt in Höhe der Corpora mamillaria sind symmetrisch, im ventrikelnahen Markbereich, größere Substanzdefekte sichtbar: Man erkennt deutlich die Retraktionskugeln (Axondegeneration), vereinzelt Makrophagen und plasmareiche reaktive Astrozyten.

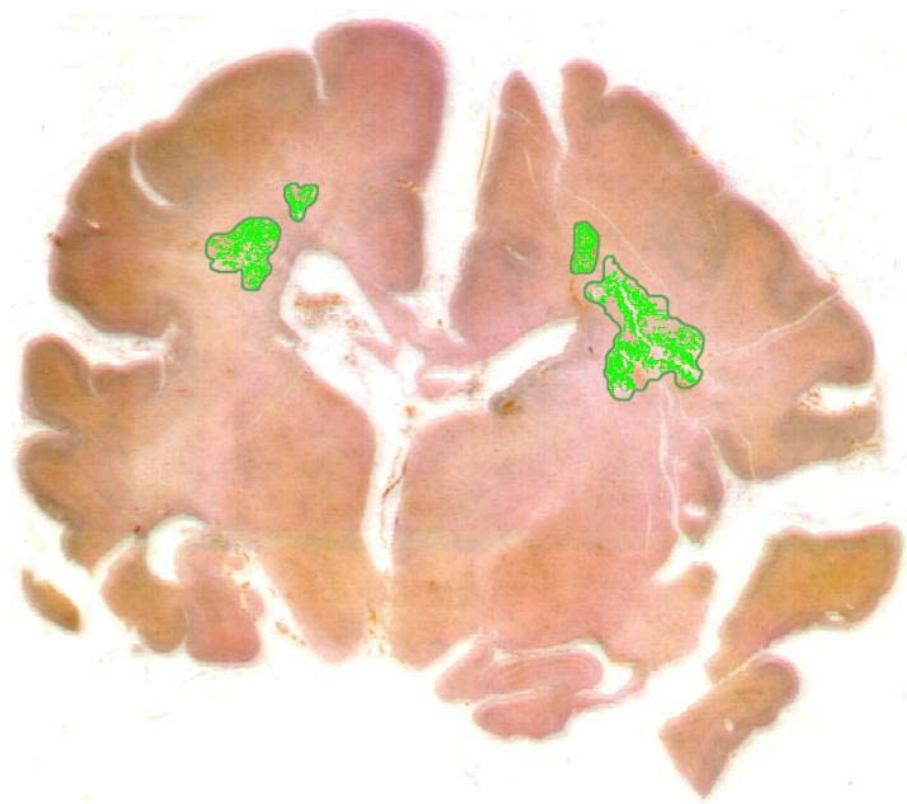


Abbildung 28: Topographie der PVL-Herde (grün). Doppelhemisphärenschnitt mit EvG-Färbung

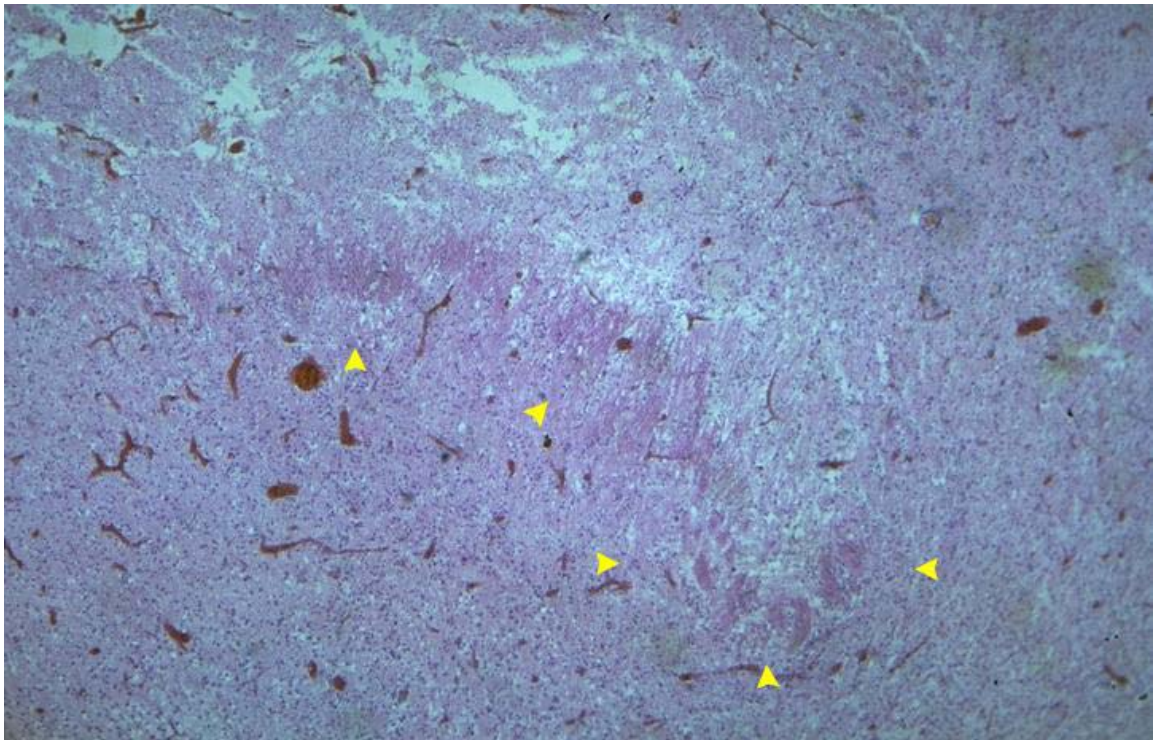


Abbildung 29: HE-Färbung in 40-facher Vergrößerung. Man sieht die Axonaufreibung (Pfeile) pallisadenförmig angeordnet. Zusätzlich zeigen sich gut die zahlreichen gestauten Blutgefäße.

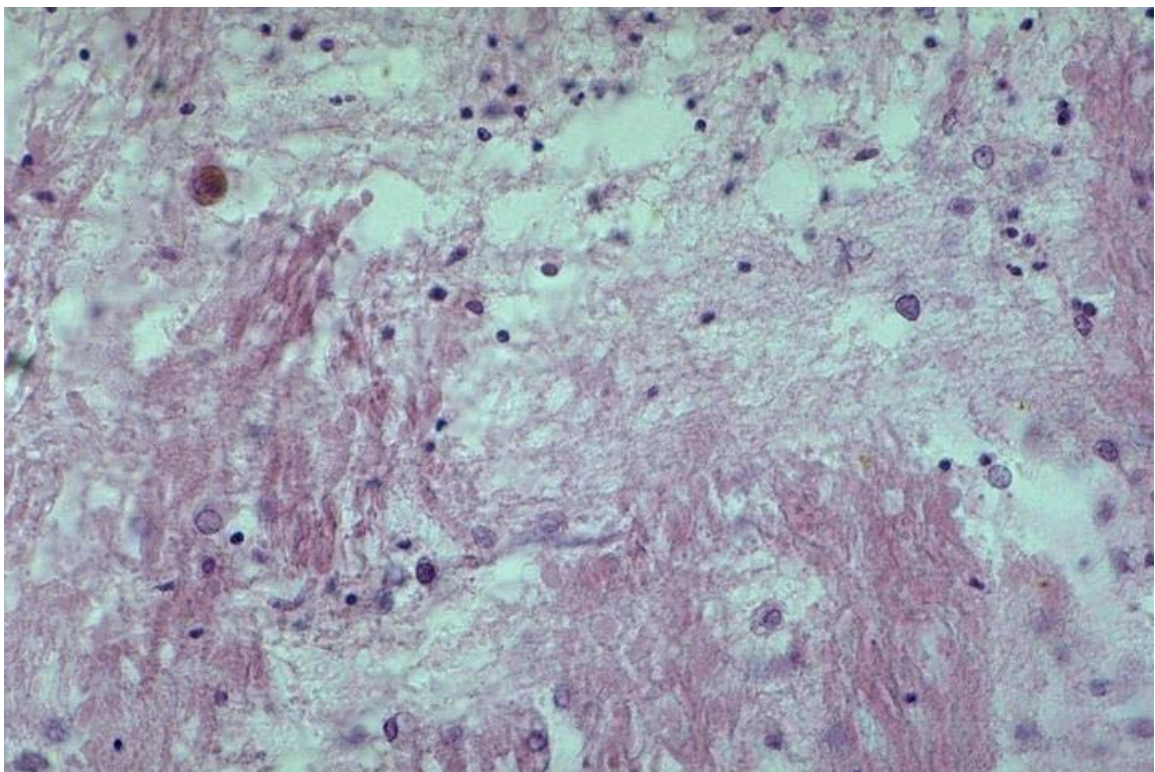


Abbildung 30: HE-Färbung in 400-facher Vergrößerung. Hier zeigen sich die Axonaufreibungen sehr deutlich. Es fallen mehrere reaktive Gliazellen mit großem blasigem Zellkern auf.

Die Immunhistochemie ist ähnlich dem vorherigen Fall. Auch hier verläuft die **CD68**-Reaktion negativ. Die Makrophagen lassen sich mit dieser Färbung nicht nachweisen. Mit **Ferritin** lassen sich die mikrogliösen Makrophagen gut sichtbar machen. So sind in der Nekrose Gitterzellen und Makrophagen sichtbar. Mittels **GFAP** ist eine heftige Gliareaktion feststellbar, sowohl im Herd als auch im Mark. Es handelt sich aber dabei nicht um eine Nekrose, denn dann wären massenhaft Schaumzellen im Herd erkennbar. Im „Nekroseherd“ sind die Astrozytenkerne pyknotisch, klein und verklumpt, also nekrotisch. In der Umgebung befinden sich reaktiv vergrößerte, blasige Astrozyten. Bei der NF-Reaktion ist eine Reaktion erkennbar. Allerdings ist der Substanzdefekt nicht angefärbt. Vermutlich ist eine erhebliche Axonschädigung aufgetreten, die auch die Antigenstruktur zerstörte. Die Myelinscheiden lassen sich mit **MBP (Myelin Basic Protein)** darstellen. Wie schon im vorigen Fall fällt in der Nähe der Läsionsherde eine wabige Struktur der Markscheiden auf. In Vergleichspräparaten mit normalen Kindergehirnen, war eher eine Faserstruktur der Myelinscheiden auszumachen (Vergleiche Kapitel 11.1 Andreas A. NI: 5617).

Nebenbefundlich fällt eine kleine Blutung der Meningen auf mit Infiltration der Rinde. Das deutet auf die Fragilität der Gefäße hin. Eventuell könnte so die große Blutung rechts frontal begonnen haben.

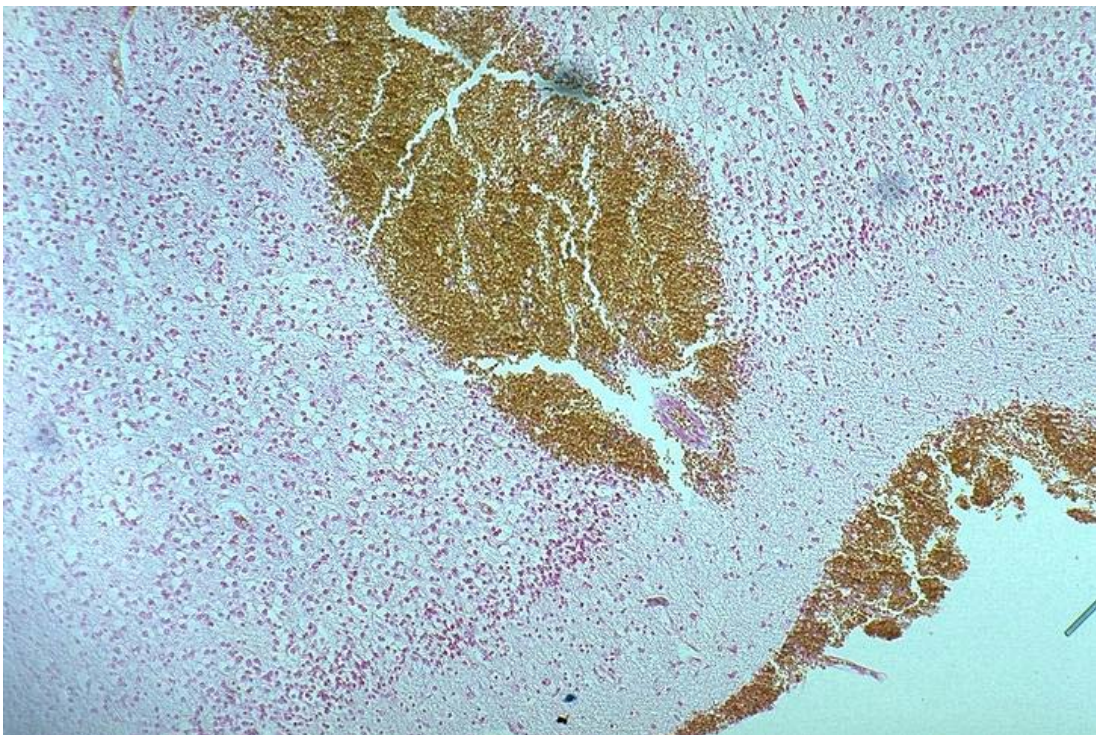


Abbildung 31: Eisenfärbung in 100-facher Vergrößerung. Als Nebenbefund zeigt sich eine Blutung im Rindenbereich

11.2.2 Zusammenfassung und Diskussion

In diesem Fall handelt es sich um eine PVL. Wie im vorigen Fall Andreas A. NI: 5617 zeigt sich auch hier eine Blutstauung des Gehirns. Pathologisch gut zu vereinbaren mit einer Rechtsherzinsuffizienz bei serösen Pleuraergüssen, Aszites, Lebervenenstauung und Dilatation des rechten Ventrikels. Im Ultraschall ist ein Hirnödem beschrieben und auch hier kommt es sowohl zu einer Minderperfusion als auch zu einem mangelndem Abtransport zytotoxischer Substanzen. Die große Blutung rechts frontal ist sicher keine PVL-Läsion sondern eine massive Subarachnoidalblutung (vermutlich Geburtstrauma, am 3. Lebenstag im Ultraschall diagnostiziert), die die Entstehung der PVL noch verstärkt haben könnte. Die Läsionen sind disseminiert, was darauf hindeuten könnte, daß die PVL schon pränatal begonnen hat. Eine intrauterine Tachykardie kann dabei pathogenetisch gewirkt haben. Die Massivität der Läsionen ist sicherlich durch die postpartalen Komplikationen (kardiale Dekompensation, Hirnblutung mit begleitendem Ödem) verstärkt worden. Präventiv hätte in diesem Fall vielleicht ein intrauterine Kardioversion angestrebt werden können. Das Herz hatte keine pathomorphologische Veränderung, wie z.B. ein Klappenfehler bei dem Fall von Andreas A. NI: 5617. Die pathologischen Veränderungen am Herzen waren reaktiver Natur, zur Kompensation der Herzinsuffizienz, die durch die Tachykardie entstanden ist.

11.3 Christof C. Nr: 5551

In diesem Fall ließen sich ebenfalls die typischen Veränderungen der PVL erkennen, allerdings nur ganz diskret und vereinzelt.

11.3.1 Befunderhebung

Der Säugling starb am 20. Lebenstag, seine Körperlänge betrug 65 cm. Über die Dauer der Schwangerschaft, Geburtsverlauf und Gewicht existieren keine Angaben. Aus den pathologischen Unterlagen geht hervor: Eine Trisomie 18, ein Vitium cordis, Zustand nach Operation einer ileocolischen Invagination mit Nahtinsuffizienz und konsekutiver Peritonitis. Todesursache: Herz-Kreislaufversagen und Ateminsuffizienz. Das Vitium cordis besteht aus einem Foramen ovale mit Linksrechts-Shunt und Dilatation des rechten Herzventrikels. Die Lunge zeigt umschriebene Atelektasen. Im Abdomen: Zustand nach ileokolischer Invagination sechs Tage vor dem Tod des Kindes. Es zeigt sich eine 0,5 cm lange Nahtdehiscenz des terminalen Ileums mit umschriebener frischer Peritonitis. Leber und Niere zeigen eine leichte Blutstauung.

Makroskopisch zeigt das Großhirn an mehreren Stellen stecknadelkopfgroße Siderose in den weichen Hirnhäuten. Vermutlich handelt es sich um ein Geburtstrauma. Die weichen Häute sind im übrigen zart. Die Insel ist beidseitig noch nicht vollkommen operkularisiert. Die Hirnbasisgefäße sind zart. Eine Bemerkung ist makroskopisch kaum erkennbar, so daß die Abgrenzung der Rinden-Mark-Grenzen schwer ist.

Periventrikulär ist beidseitig oberhalb der lateralen Ventrikeln im Centrum semiovale eine umschriebene gelblich-weiße fleckige Nekrose der weißen Substanz zu sehen. Diese Veränderung liegt besonders im Stirnhirn, in der Zentralregion und stellenweise in der Stabkranzfaserung. An einer anderen Stelle handelt es sich um knapp reiskorngroße, verstärkt gelblich weiß umrandete Herdchen.

Mikroskopisch zeigt das Großhirn eine regelrechte Rindenschichtung. Das Epithel des Ependyms ist insbesondere in der Ventrikelnacke und am Balken geschwunden. Eine diskrete Gliavermehrung ist paraventrikulär möglich. Im ventralen Abschnitt des Centrum semiovale sind zwei stecknadelkopfgroße deutliche Herdchen erkennbar. Sie bestehen aus einer zentralen Koagulationsnekrose mit randständigem Wall aus Mikroglia und Axonaufreibungen (Retraktionskugeln). Der Randwall der Nekrose zeigt vermehrt kleine Gefäße.

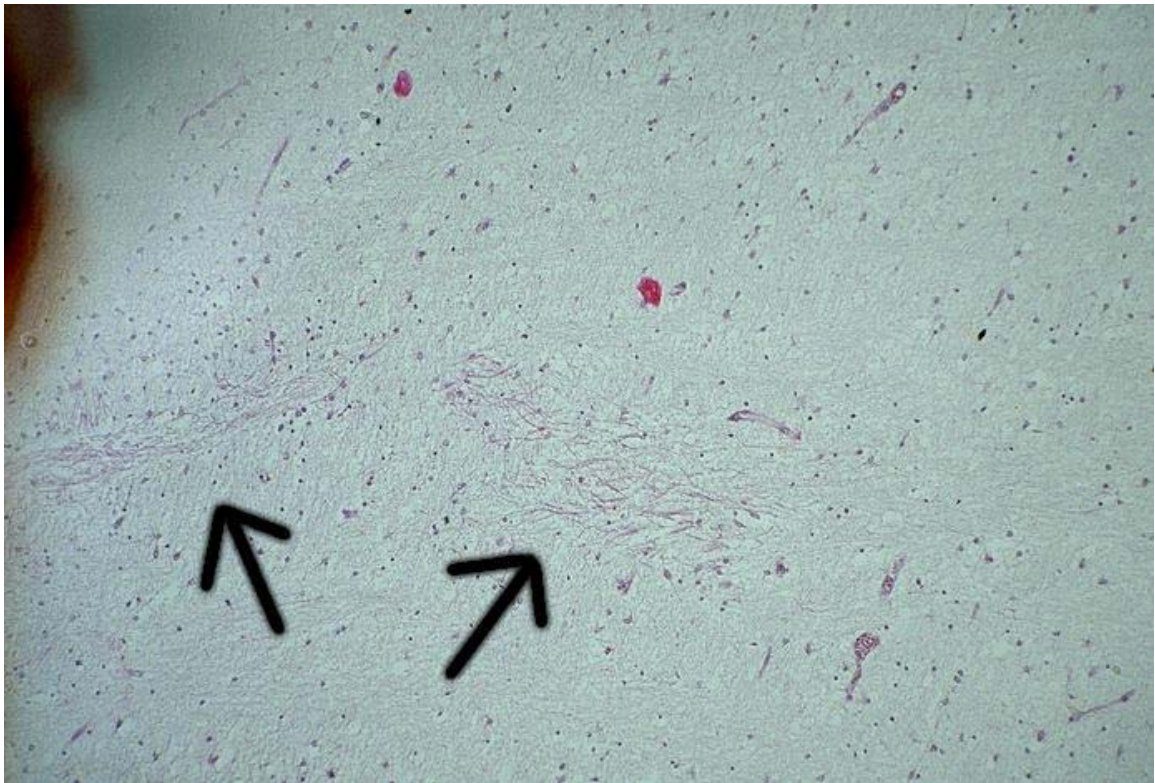


Abbildung 32: HE-Färbung des Centrum semiovale in 100-facher Vergrößerung. Die Pfeile zeigen auf die PVL-Läsionen mit Axonkugeln, die sich deutlich vom umgebenden Hirngewebe abzeichnen.

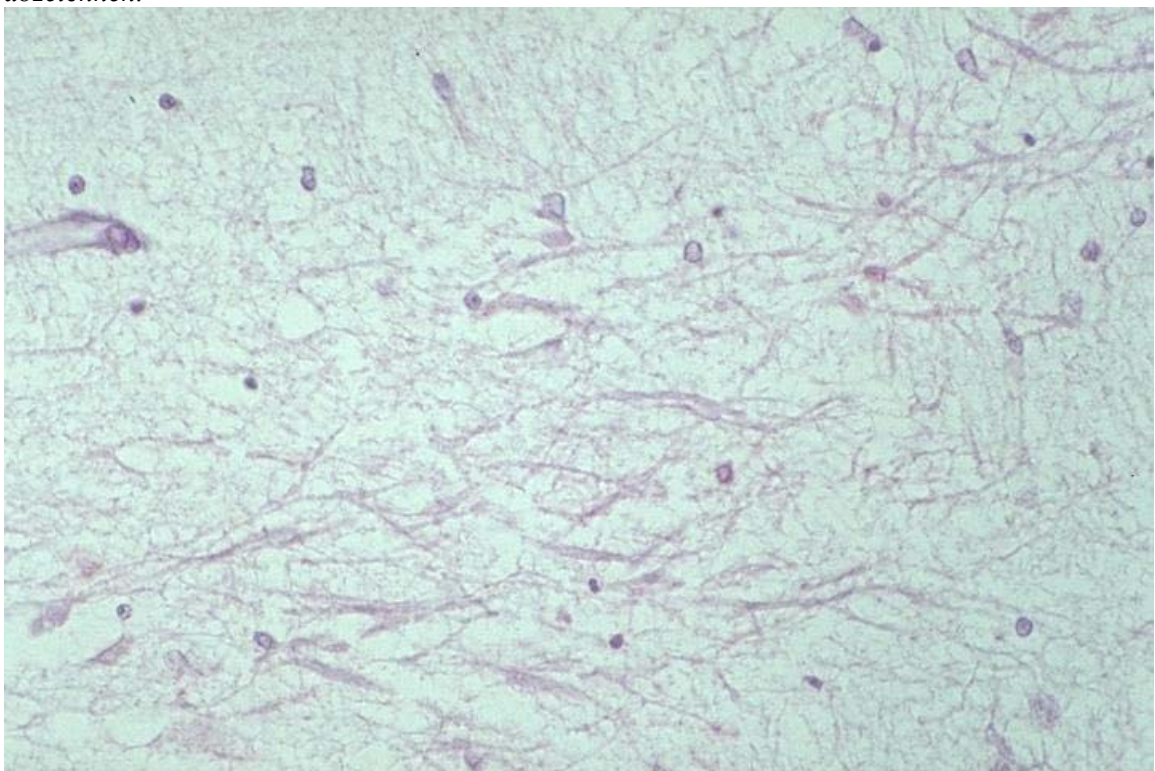


Abbildung 33: HE-Färbung des Centrum semiovale in 400-facher Vergrößerung. Die Axonaufreibungen sind gut zu erkennen. Eine leicht Gliareaktion ist zu erkennen, jedoch nicht sehr ausgeprägt.

Die Immunhistochemie ist aufgrund des Alters der Präparate nicht sehr ergiebig. In der weißen Substanz ist eine unruhige Gliaverteilung zu erkennen: Mal sind Zonen mit einer vermehrten Gliose zu erkennen, mal sind kaum Gliazellen auszumachen. Die vermehrte Gliareaktion bezieht sich sowohl auf Makroglia, als auch auf Mikroglia (Oligodendroglia/Myelinisationsglia).

Das Kleinhirnmark ist stellenweise übersät mit geschwollenen, teilweise mehrkernigen Zellen mit geblähtem Zytoplasma. Ob diese Astrozyten oder Oligodendrogliazellen (Myelinisationsglia) sind, läßt sich nicht eindeutig differenzieren. Am Ependym des vierten Ventrikels sieht man an mehreren Stellen Hämosiderin mit vermehrter Gliareaktion. Es handelt sich vermutlich um eine gliös organisierte Blutung. Das Gehirn ist altersentsprechend unreif.

11.3.2 Zusammenfassung und Diskussion

Vom mikroskopisch neuropathologischen Bild handelt es sich eindeutig, um eine Periventrikuläre Leukomalazie, die allerdings sehr begrenzt ist und nur kleine Herdchen sehen läßt. Vermutlich handelt es sich hier eher um eine postnatal entstandene PVL. Pathogenetisch liegt auch hier eine Herzinsuffizienz vor, die jedoch nicht so ausgeprägt ist wie in den beiden ersten Fällen. Ein weiterer pathogenetische Faktor ist die Peritonitis. Wie in Kapitel 8.2.3.3 Zytokine erklärt, können Zytokine, die bei Infektionen freigesetzt werden, durchaus mitverantwortlich bei der Entstehung einer PVL sein. Durch ihre Wirkung kann es zu Hypotension, DIC, Vasokonstriktion, Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke und direkte Auswirkung auf die Gliazellen gekommen sein (Leviton, 1993). Ob die PVL hier noch in einem Anfangsstadium war, muß spekulativ bleiben. Die Prognose des Säuglings war eher ungünstig bei einer bekannten Trisomie 18 (Edwards-Syndrom). Die mangelnde Operkularisierung und die geringe Myelinisierung können ein Zeichen der Trisomie 18 gewesen sein, die mit uneinheitlicher Symptomatik einhergeht, und bei der eine mentale Retardierung beschrieben ist (Isselbacher, 1995).

11.4 Diana D. Nr: 5937

In diesem Fall handelt es sich um eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie.

11.4.1 Befunderhebung

Dieses Kind wurde nur knapp eine ½ Stunde alt. Die Schwangerschaft war termingerecht. Körpergewicht 2050 g. Es hatte eine kongenitale spinale Muskelatrophie und eine Arthrogryposis multiplex congenita. Die Mutter war eine G3P1A1. Dieses war die 3. Schwangerschaft. Die erste Schwangerschaft war eine Sectio in der 34. Woche. Das Kind hatte ebenfalls eine Arthrogryposis multiplex congenita, eine Muskelatrophie und verstarb kurz nach der Geburt. Die zweite Schwangerschaft war ein Abort. Laut genetischer Beratung ist in Zukunft mit ähnlichen Mißbildungen zu rechnen.

Die Schwangerschaft verlief zunächst regelrecht. Gegen Ende entwickelte sich ein Hydramnion; es wurde mehrfach eine Entlastungspunktion durchgeführt. Therapeutisch wurde mit Cortisonprophylaxe und Wehenhemmung behandelt. Nach spontanem Blasensprung erfolgte die Geburt per Sectio wegen relativem Mißverhältnis von Kopf und Becken.

Postpartum zeigte sich ein Hydrocephalus externus, eine Arthrogryposis multiplex congenita, Kontrakturen der Finger beider Hände, Hüftgelenke, Kniegelenke und Füße; sehr wenig Muskelgewebe mit Verdacht auf kongenitale spinale Muskelatrophie. Der Thorax war schmal, keine Spontanatmung, Herzfrequenz ca. 30/min, ohne pathologische Geräusche. Die Pupillen waren rund aber starr. Die Ohren waren tief angesetzt, und es zeigte sich eine dysplastische Nase. Das ZNS war nicht beurteilbar. Apgar 1-1-1 (1'-5'-10'). Aufgrund der schlechten Prognose und der vorbekannten Schwangerschaften wurde keine Wiederbelebung unternommen. Die Herzaktivität setzte nach ca. 15 Minuten aus.

Pathologisch zeigte sich am Herzen ein offenes Foramen ovale und ein offener Ductus botalli. Die Lungen waren nur spärlich belüftet. Histologisch zeigten sich Atelektasen und eine akute Blutstauung; ebenso in Leber, Milz und Nieren. Allgemeine Hypotrophie der Skelettmuskulatur. Klumpfüße beidseitig.

Makroskopisch zeigen sich die weichen Hirnhäute über einigen Furchen (parieto-occipital) geringfügig getrübt. Sie zeigen insbesondere über der linken Großhirnhemisphäre eine deutliche bis pralle Gefäßinjektion. Die Gefäße ziehen strahlenförmig zum Eingang der Fissura sylvii hin. Unter ihnen finden sich einzelne

Gefäße über der Zentralregion bis zu 2,5 mm Dicke mit Verdacht auf eine Thrombose. Das Windungsbild ist regelrecht, die Furchen sind aufgrund des Hydrocephalus externus etwas erweitert. Zeichen der Unreife mit unvollständiger Operkularisation der Insel beidseitig und fehlender Myelinisation des Großhirns und der Pyramidenbahn. Die Hirnbasisgefäße sind altersentsprechend fadendünn und unauffällig. Auf Frontalschnitten sind die Ventrikel eng bis mittelweit. In der Cella media beiderseits ist der Fornix mit der Thalamusoberfläche kontinuierlich verwachsen, der Ventrikel dadurch partiell obliteriert bis auf die lateralen Ecken. Der 3. Ventrikel und Unterhörner sind eng, der Aquädukt durchgängig (ca. 1mm weit), der 4. Ventrikel ist mittelweit. Kleines cavum septum pellucidi. Das Ependym erscheint makroskopisch unauffällig, Plexus chorioidei ebenfalls unauffällig. Die Rinden-Mark-Grenzen treten wegen der fehlenden Bemerkung der weißen Substanz noch wenig hervor. Im tiefen Mark des linken vorderen Stirnhirns ist der Bereich des Balkenkniees etwas grauer als die Umgebung angefärbt. Eindeutige herdförmige Veränderungen sind jedoch weder in der grauen noch in der weißen Substanz zu beobachten. Capsula interna und Corona radiata sind bemerkt.

Am Rückenmark sind die weichen Häute zart. Ventral finden sich im gesamten Thorakalbereich regelmäßig verteilt etwa 11 seichte Querrinnen, dorsal im unteren Thorakalbereich etwa 3 Querrinnen. Auf der cervikalen Anschnittfläche findet sich makroskopisch kein pathologischer Befund.

Mikroskopisch zeigt die Doppelhemisphäre in der Rinde eine Gefäßstauung. Eine Gliavermehrung, mit großen blasigen Astrozyten ist in der weißen Substanz festzustellen. Nicht so leicht von einem Artefakt abgrenzbar ist eine streifenförmige spongiöse Auflockerung des Marks. Zusätzlich finden sich perivaskuläre Amphophile Globuli. In der Klüver-Barrera Färbung zeigt sich subcortical eine scharf begrenzte Aufhellung. Die U-Fasern oder Fibrae arcuatae sind hier nicht bemerkt. Auf fast allen Präparaten der Marksubstanz des Großhirns lassen sich immer wieder Amphophile Globuli und eine Gliose mit hypertrophen Astrozyten darstellen. Selten lassen sich Gitterzellen entdecken.

Das Kleinhirn zeigt ebenfalls eine erhöhte Gliazelldichte in der Marksubstanz als auch vereinzelt Amphophile Globuli (Siehe Abbildung 34 und Abbildung 35). Dystope Nervenzellen lassen sich finden und gelegentlich Mitosen, die aber zu der normalen Proliferation des jungen Gehirnes passen; ganz vereinzelt finden sich dystrophische Axonkugeln im Kleinhirnkernbereich.

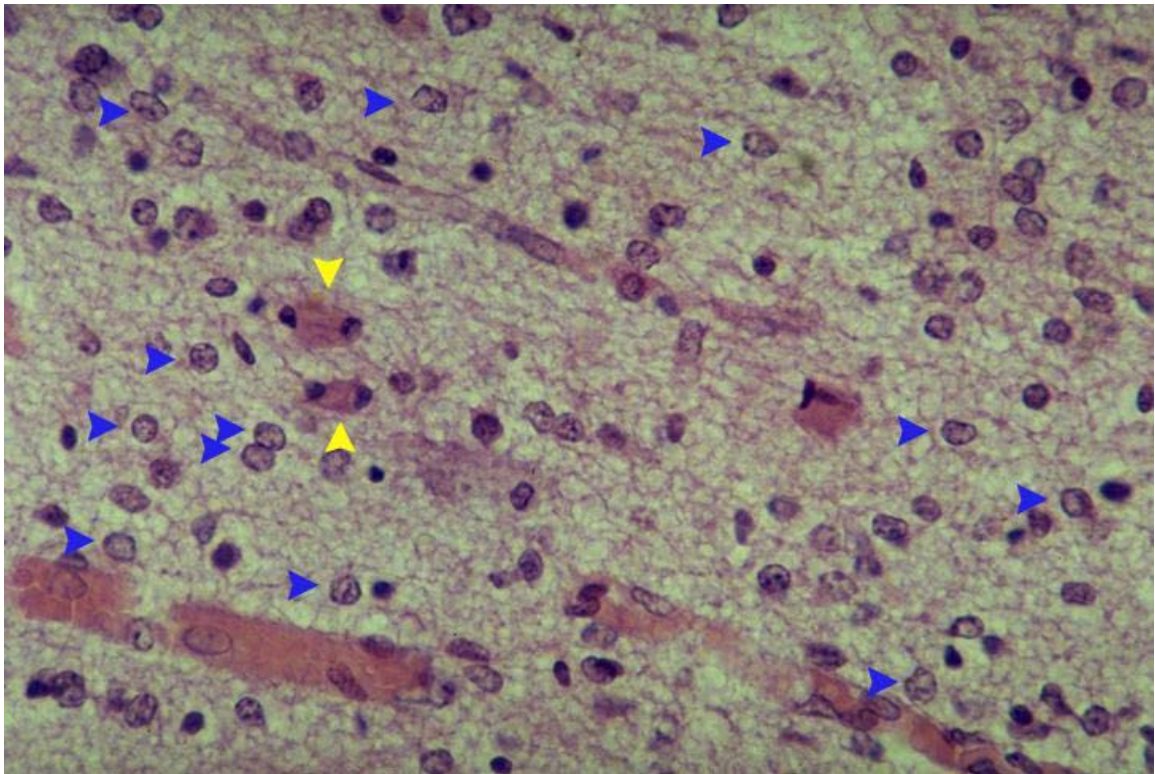


Abbildung 34: HE-Färbung des Kleinhirnwurms in 400-facher Vergrößerung. Die gelben Pfeile zeigen die Mitosen, während die blauen Pfeile die hypertrophen Astrozyten zeigen, wie sie fast überall zu finden sind.

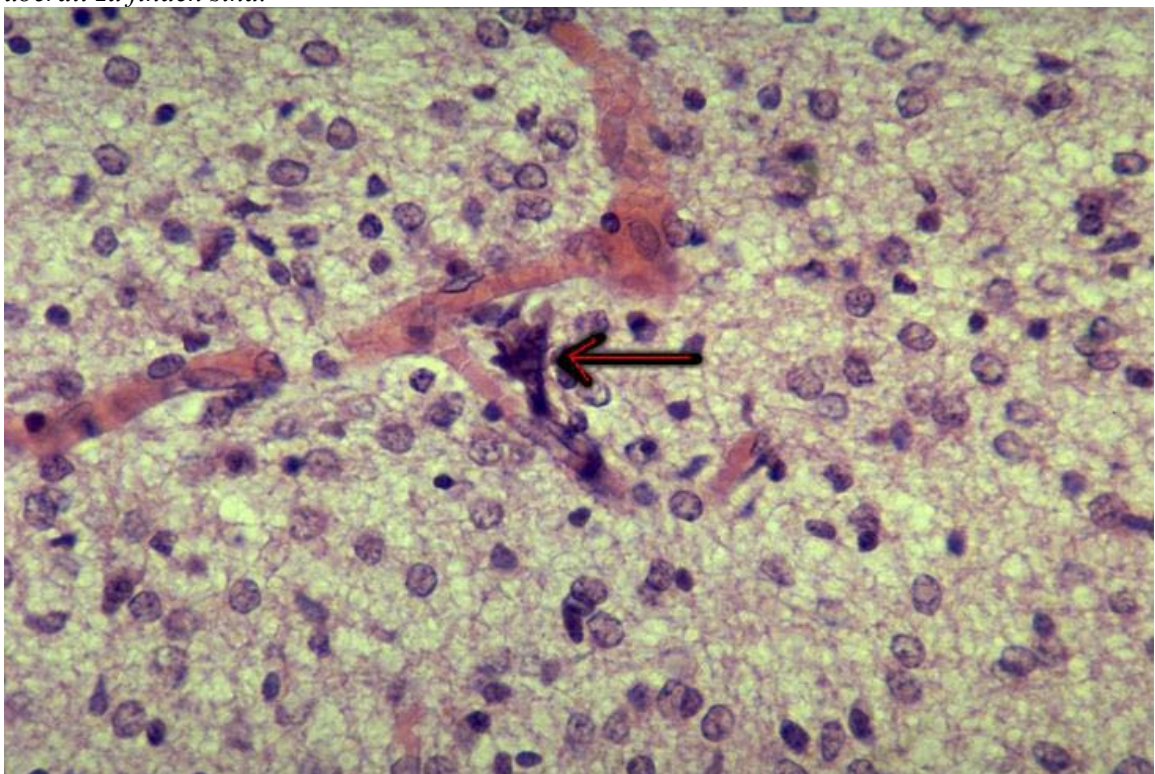


Abbildung 35: Neben den weitverbreiteten hypertrophen Astrozyten, zeigt sich ein Amphophiler Globulus (Pfeil). HE-Färbung des Kleinhirnwurms in 400-facher Vergrößerung.

Mittelhirn, Medulla oblongata, Olive, und Chiasma opticum sind ohne pathologischen Befund.

Neurogene felderförmige Muskelatrophie mit interstitieller Myosklerose (M. psoas, M. quadriceps und M. deltoideus mehr als M. erector trunci); Hypomyelinisation und perineurale Sklerose des N. ischiadicus, Hypomyelinisation der Muskelnerven; Verdacht auf quantitative und qualitative Reduktion (Schrumpfung) der großen Vorderhornneurone (cervikal und lumbosakral mehr als thorakal). Hydromyelia.

11.4.2 Zusammenfassung und Diskussion

Hier handelt es sich um eine Perinatale Telenzepale Leukoencephalopathie, charakterisiert durch hypertrophische Astrozyten und Amphophile Globuli. Der Befund paßt zu dem von Gilles und Leviton (1983) beschriebenen Befund über die PTL (Siehe Kapitel 4.2 Die Perinatale Telenzepale Leukoencephalopathie). Im Mutterleib war bereits das Hydramnion von pathogenetischer Bedeutung für die Entwicklung des Kindes. Es trat aber erst gegen Ende der Schwangerschaft auf, so daß das Gehirn eher diffus auf den Streß reagiert hat. Leviton und Gilles (1983) sehen einen wichtigen Faktor in der Entstehung der PTL mit hypertrophen Astrozyten und Amphophilen Globuli in Vergesellschaftung mit einer Infektion. Spekulativ muß bleiben, ob das Hydramnion eventuell infiziert war. Als entscheidend für das Nicht-Überleben des Kindes stellte sich die kongenitale spinale Muskelatrophie dar, die hier sicherlich erblich bedingt war. Die Befunde der einzelnen Muskeln und des Rückenmarks korrelieren damit gut (Siehe auch im Anhang).

11.5 Emil E. NI: 6431

Hier handelt es sich auch um einen Fall von Perinataler Telenzephaler Leukoenzephalopathie. Das Kind verstarb am plötzlichen Kindstod im Alter von 3 Monaten.

11.5.1 Befunderhebung

Das Kind verstarb nach einer Lebenszeit von 98 Tagen. Es wurde von den Eltern morgens (7.30 Uhr) ohne Spontanatmung aufgefunden (Mund zu Mund Beatmung), vom RTW in das Krankenhaus gebracht und auf der Intensivstation intubiert (9.45 Uhr). Es war bereits zentralisiert, kalt, Herzfrequenz 140/min, Blutdruck in der Peripherie nicht meßbar, keine pathologischen Herzgeräusche, Pupillen beidseitig eng, bei Übernahme vom RTW einmaliger Krampfanfall. Therapeutisch wurde mit Katecholamingabe und Azidoseausgleich reagiert, aber das Kind verfiel immer mehr und verstarb nach ca. zwei Stunden. Der Liquor und das Blut ergaben keinen Keimnachweis.

Das Kind hatte in den letzten Tagen eine starke Erkältung mit Fieber gehabt, und hat einmalig Penicillinsaft und Paracetamol bekommen.

Über die Schwangerschaft gibt es keine genauen Angaben, außer daß die Geburt in der 36 SSW stattfand. Die Mutter ist eine G4P4 (27 Jahre alt). Der postpartale Verlauf war unauffällig. Das Körpergewicht bei Tod betrug 6380 g und die Körperlänge 62 cm.

Die Obduktion zeigte am Herzen eine Dilatation des rechten Herzventrikels, dort vereinzelt frische Herzmuskelnekrosen und ein spaltförmiges offenes Foramen ovale. In den Atemwegen läßt sich eine katharrhalische Tracheobronchitis nachweisen, sowie umschriebene Parenchymdefekte beider Oberlappen mit Blutungen in die Nachbarschaft (nach mehrfacher Subklaviapunktion) und ausgedehnte Atelektasen. Im Abdomen zeigt sich eine Aktivierung des Lymphatischen Systems in Milz, Ileum und Kolon, in der Leber sieht man zahlreiche Einzelnekrosen und mäßige diffuse Sternzellaktivierung. Die Niere weist histologisch das Bild der Schockniere auf. Die Lymphknoten zeigen eine akute unspezifische Lymphadenitis, mit frischen Keimzentrumsnekrosen und ausgeprägter diffuser Makrophagenaktivierung.

Das Gehirn zeigt **makroskopisch** keinen sicheren pathologischen Befund. Altersentsprechend ist noch ein leichter Bemerkungsrückstand der weißen Substanz festzustellen.

Mikroskopisch zeigt die Marksubstanz eine Hyperämie und eine leichte ödematöse Schädigung mit Gliose.

Vereinzelt finden sich in der weißen Substanz perikapilläre Amphophile Globuli, die auch in den Basalganglien (rechtes vorderes Pallidum) zu sehen sind.

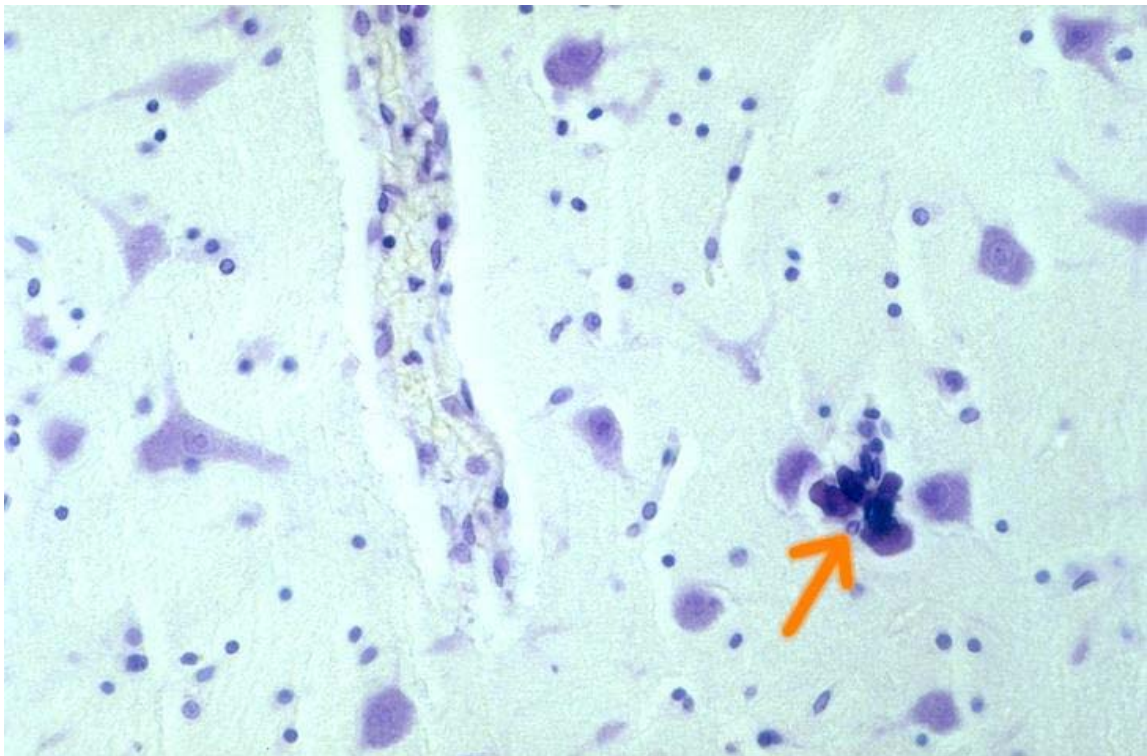


Abbildung 36: Der Pfeil deutet auf Amphophile Globuli, die perivaskulär auftreten. Sie sind im Gehirn fast ubiquitär zu sehen. Hier im rechten vorderen Pallidum, 400-fache Vergrößerung, Kresylviolett.

Entzündliche Reaktionen lassen sich ebenfalls nachweisen. Auf den Schnitten des rechten Ammonshorn finden sich im tiefen Mark gelegentlich perivaskuläre Zellansammlungen von Makrophagen mit Exsudat oder eine Gitterzellmanschette. Ebenfalls lassen sich in den Schnitten der Stammganglien (rechtes vorderes Pallidum) perivaskuläre Zellansammlungen finden, die aus Makrophagen und Lymphozyten bestehen. Im Nervenzellverband der Oliva inferior, aber auch in der weißen Substanz der Haubenregion finden sich zahlreiche geschwollene Gliazellen mit pyknotischem Kern

und rundlichem, homogenem oder zart gekörntem Zytoplasma. Sie gleichen geschwellenen Oligodendrogliazellen und sind vermutlich eine akute Gliaschädigung.

Es findet sich im Corpus mamillare (nur eine Seite erhalten) eine fleckig-ödematöse Auflockerung mit eosinophiler Nerzenzellveränderung mit dem Hinweis auf eine frische hypoxische Veränderung. Sonst sind Hirnstamm, Kleinhirn, Mittelhirn und Medulla oblongata ohne pathologischen Befund. Neocortex und Archicortex der Großhirnrinde sind regelrecht geschichtet.

11.5.2 Zusammenfassung und Diskussion

Es handelt sich um eine milde Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie mit Amphophilen Globuli und Gliose. Da leider keine genauen Daten über den Geburts- und Schwangerschaftsverlauf vorliegen, kann hier leider keine direkte Verbindung zur neonatalen Situation hergestellt werden. Leviton und Gilles (1983) vermuten eine entzündliche Genese bei der Entstehung von Amphophilen Globuli. Das bleibt in diesem Fall zwar nur Spekulation doch gibt es einige Hinweise, die eine Verbindung erlauben. So zeigt sich überall im Körper eine entzündliche Reaktion, auch wenn kein Keimnachweis gelingt. Die Veränderungen lassen, wie im Fall Diana D. NI: 5937, eher auf eine akutes Ereignis schließen, welches nicht lange schädigend auf das Gehirn einwirken konnte. Somit könnte in diesem Fall die PTL durchaus infektiös verursacht worden sein.

11.6 Felicitas F. Nr: 6001

Hier handelt es sich um eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie mit Amphophilen Globuli, hypertrophen Astrozyten und akute geschädigter Glia.

11.6.1 Befunderhebung

Das Kind wurde ca. zweieinhalb Monate alt (73 Tage). Die Schwangerschaft verlief unkompliziert. Es handelte sich um eine termingerechte Geburt par Via naturalis.

Postpartal zeigte das Kind allerdings gravierende Probleme. Es fand sich eine unklare Stoffwechselstörung mit Salz und Eiweißverlust, vermutlich eine exsudative Enteropathie und ein konnataler Hypoparathyreoidismus.

Neurologisch war das Kind durch zerebrale Krampfanfälle (seit dem 5. Lebenstag), muskuläre Hypotonie und Reflexausfälle auffällig. Durch Computertomographie und Schädelsonographie konnte ein zunehmender Hydrocephalus mit Hirnsubstanzverlust nachgewiesen werden, zusätzlich ein erhöhter Liquoreiweiß.

Szintigraphisch und klinisch zeigte sich eine Nierenfunktionsstörung mit konstant niedrigem Serumkalzium, erhöhtem Serum Phosphat, verminderter Phosphatclearance. Ein erniedrigtes Parathormon im Serum deutet auf einen Hypoparathyreoidismus hin, cAMP im Urin erniedrigt, während Plasmacortisol, Aminosäurenscreening, Mucopolysaccharidscreening, Chromosomenanalyse normal waren. Unter Vitamin D Therapie normalisierte sich der Kalziumstoffwechsel. Weiterhin war jedoch der Eiweißverlust auffällig, besonders von Albumin und γ -Globulin über das Intestinum mit Verdacht auf Enterokolitis. Keimnachweise wurden für Klebsiellen geführt, eine Pneumonie und Sepsis wurden therapiert, ebenso ein Candida im Urin. Herpes simplex war erhöht und zeigte sich bei Kontrolle abfallend. Zusätzlich fielen noch eine Herzinsuffizienz und eine Atemstörung auf.

Bei der Obduktion weist der rechte Herzventrikel eine Hypertrophie auf, und man stellt einen 2 ml seröser Perikarderguß fest. Histologisch zeigen sich zahlreiche frische Einzelzellnekrosen, geringe Kardiomyopathie, geringes interstitielles Lungenemphysem; Pleuraerguß beidseitig leicht ikterisch, Atelektasen basaler und paravertebraler Lungenabschnitte. Der Thymus zeigt eine fortgeschrittene Involution. Im Abdomen

findet sich 30 ml ikterischer Aszites. Die Leber zeigt eine Parenchymverfettung und Ikterus; histologisch erhebliche Proliferation von Gallengängen und Kupfer'schen Sternzellen. Geringe periportale Bindegewebsvermehrung. Ausgeprägte diffuse Parenchymverfettung, Siderose und Cholestase. Kolon und Ileum weisen eine leichte chronische unspezifische Enteritis auf, die Milz eine geringe Siderose. Die Nieren zeigen eine trübe Schwellung beidseitig. Normalbefunde für Schilddrüse, Knochenmark, mesenteriale Lymphknoten und Chromosomen. Die Hypophyse hat zahlreiche kleine Zysten in der Pars intermedia.

Familienanamnestisch wurde von einem weiteren Kind (5 Jahre) berichtet mit diskreter zerebraler Behinderung.

Makroskopisch zeigt sich eine geringe Trübung der Häute über der Großhirnkonvexität, mäßige Erweiterung der Seitenventrikel und des 4. Ventrikels, unregelmäßige fleckförmige Graufärbung des Großhirnmarks, z.B. Centrum semiovale. Subependymale Grauverfärbung an den lateralen Ventrikecken und im Balkenbereich, kleiner weißer Herd im rechten Nucleus lateralis thalami, Hyperämie am Rande des linken Pulvinar thalami. Windungsvergrößerung im linken Gyrus angularis Bereich. Verdacht auf Kleinhirnatrophie (Sklerose). Es gibt geringe Zeichen der Unreife mit nicht ganz vollkommener Operkularisierung der Insel und unvollkommener Bemerkung der weißen Substanz des Großhirns.

Mikroskopisch finden sich zahlreiche Amphophile Globuli überall in diesem Gehirn, nicht nur perivaskulär sondern auch im tiefen Mark ohne die Nachbarschaft eines Gefäßes, gelegentlich mit der Vergesellschaftung von Gitterzellen. Dabei sind diese Amphophilen Globuli nicht einheitlich mit Immunhistochemie anzufärben. Im Ferritin-Präparat sind sie mal nicht gefärbt und ein andermal angefärbt. Im Kresylviolett läßt sich die schollige Struktur der Amphophilen Globuli anfärben, d.h. sie enthalten basophile Substanzen. Sie reagieren PAS positiv. Das deutet darauf hin, daß sie Kohlenhydrate und/oder Lipide enthalten. In der Kossa-Färbung sind sie schwarz angefärbt.

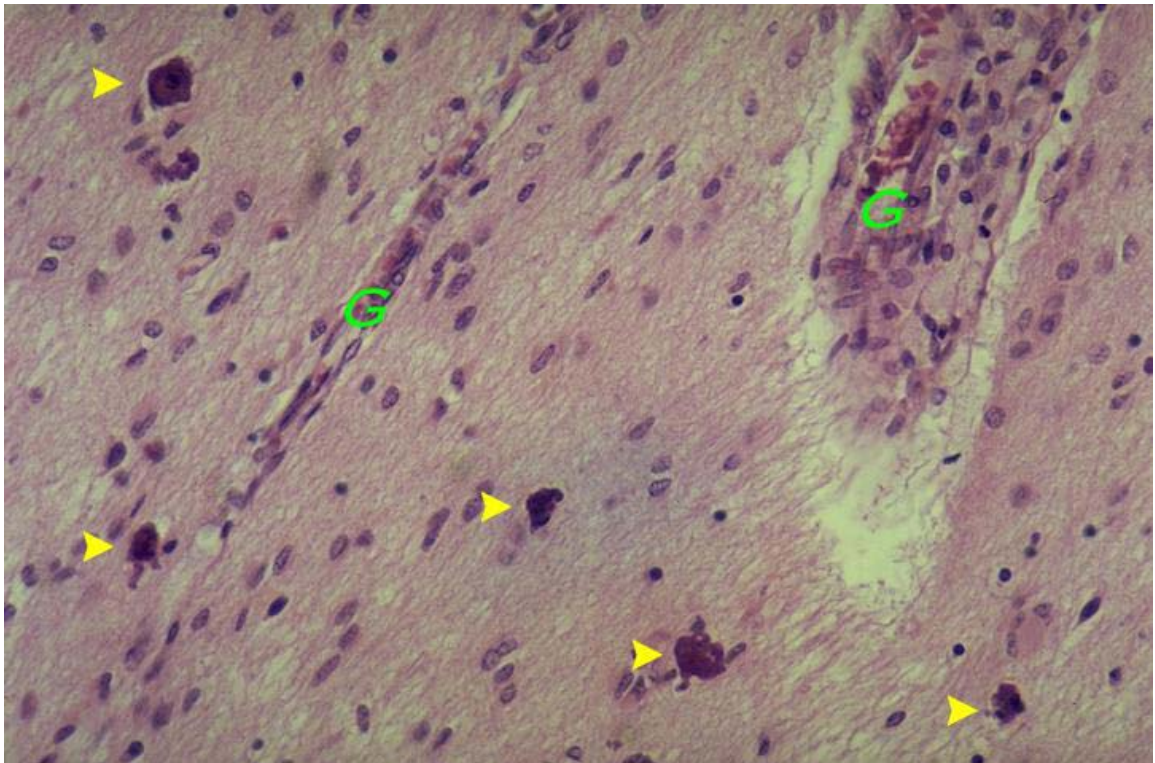


Abbildung 37: Gut zu sehen sind die Amphophilen Globuli (gelbe Pfeile), um die Gefäße (G) verstreut. HE-Färbung, 400-fache Vergrößerung, rechte Commisura anterior.

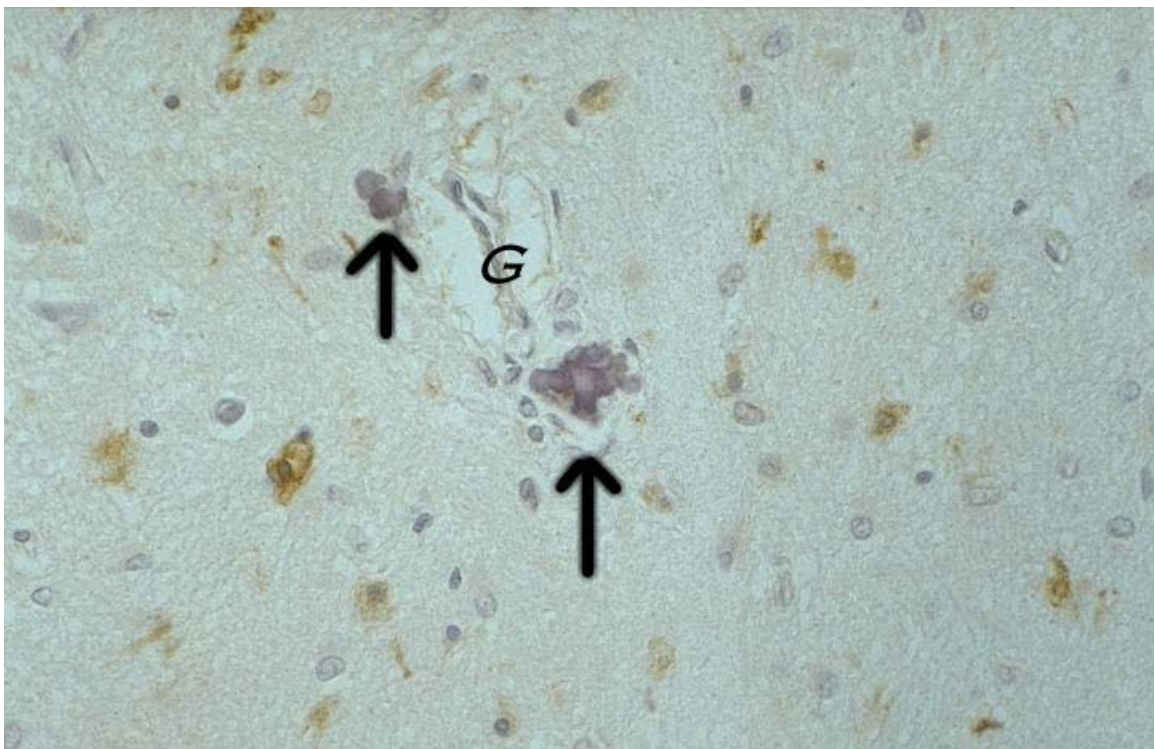


Abbildung 38: Die Ferritin-Reaktion zeigt sich negativ bezüglich der Amphophilen Globuli (Pfeil). G = Gefäß. Ferritin, 400-fache Vergrößerung, rechte Commisura anterior.

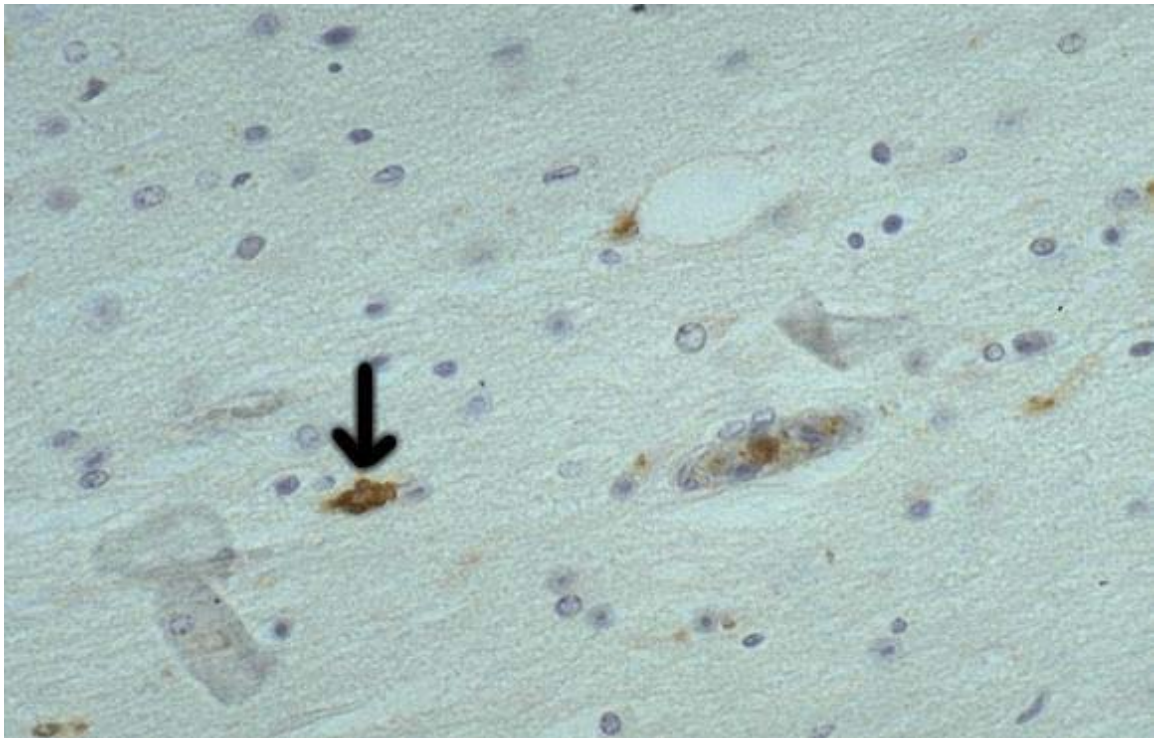


Abbildung 39: Hier zeigt sich ein Amphophiler Globulus im Makrophagen. Ferritin, 400-fache Vergrößerung, rechte Commissura anterior

Eine diffuse Gliose mit hypertrophen Astrozyten findet sich ebenfalls auf allen Schnitten des Großhirnes. Gelegentlich auch mit einer akuten gliösen Schädigung.

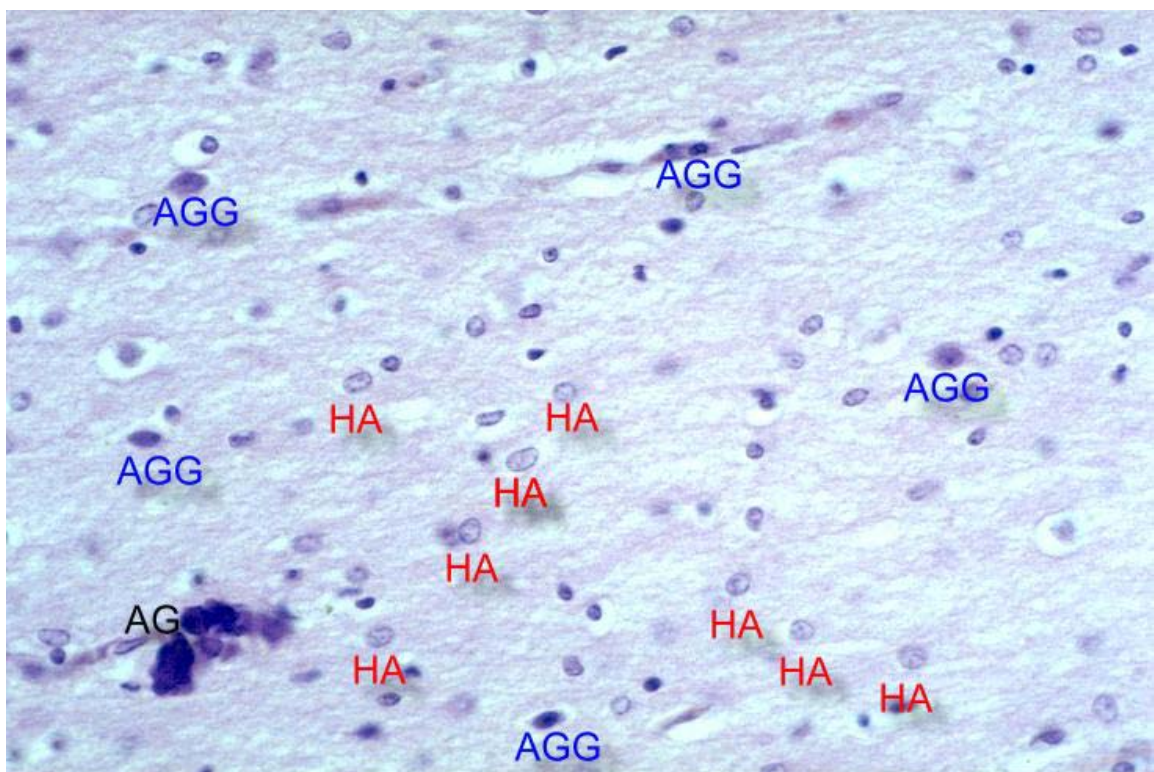


Abbildung 40: rechte Commissura anterior, HE-Färbung, 400-fache Vergrößerung.
HA = Hypertrophe Astrozyten, **AGG** = Akut geschädigte Glia, **AG** = Amphophile Globuli

In der Doppelhemisphäre zeigt sich subcortical ein Herd mit großen Gliazellen und kleinen runden dunklen Zellen. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um eine Keimlagerheterotopie, da in unmittelbarer Nähe ein versprengter Ependymschlauch angeschnitten ist. Es lassen sich nur ganz vereinzelt Gewebeschäden finden. Zeichen einer geringen frischen elektiven Parenchymnekrose ist z.B. in Ammonshorn und Kleinhirnrinde zu finden. Multiple kleine, ältere Erweichungsherde mit Verkalkungen beiderseits parietal (Stadium der Resorption) und leichte diffuse fettige Veränderung der weißen Substanz.

Entzündliche Reaktionen sind durch eine geringe resorptive Leptomeningitis und eine mäßige reaktive frische Ependymitis granularis im 4. Ventrikel nachzuweisen. Einige Schnitte zeigen Gefäße, die eine bestimmte Eigenheit aufweisen. So sind um einzelne Gefäße Zellinfiltrationen mit Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen zu finden. Das ist ein Hinweis aus der in der Klinik beschriebenen Sepsis. In der linken zweiten Parietalwindung finden sich in der Nachbarschaft eines Gefäßes Schaumzellaggregate, wobei die Mehrzahl dieser Schaumzellen PAS-negativ sind.

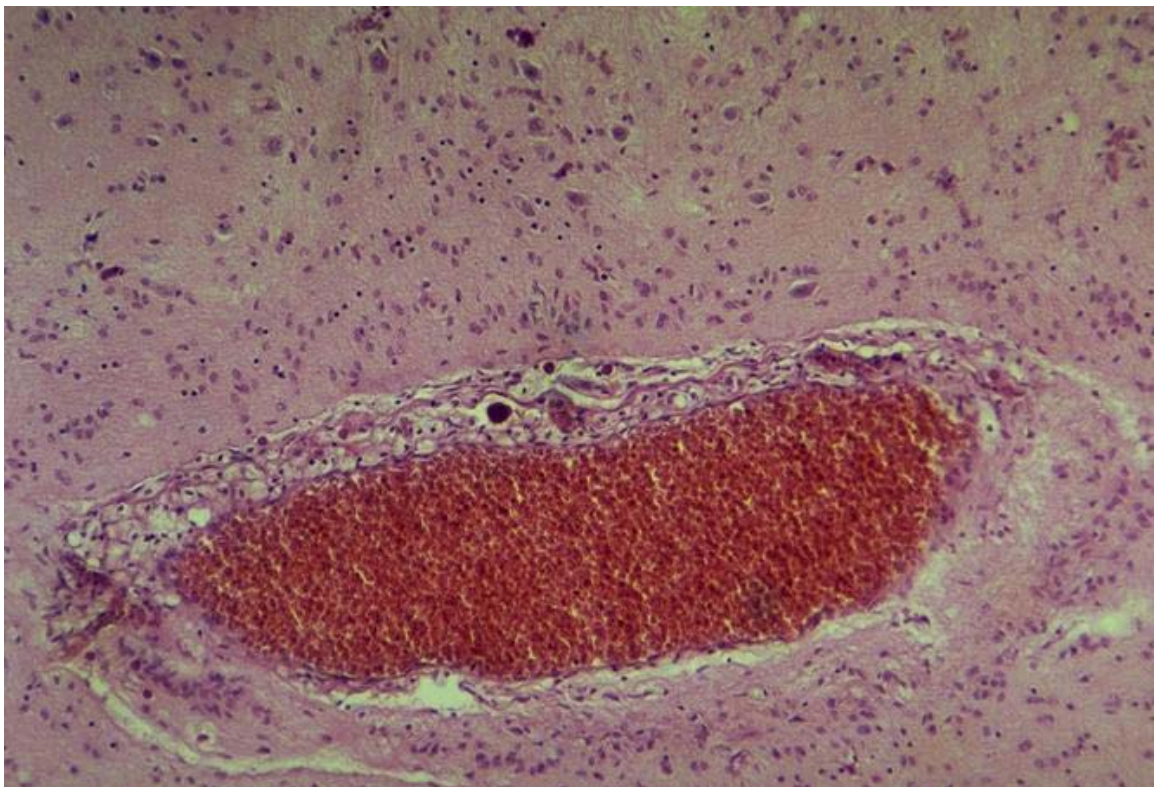


Abbildung 41: Gefäßanschnitt aus der 2. Parietalwindung. Man sieht die Hyperämie und direkt um das Gefäß massenhaft Gitterzellen (HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung)

11.6.2 Zusammenfassung und Diskussion

Auch hier ist deutlich eine Perinatale Telenzepale Leukoencephalopathie zu sehen, anhand der Amphophilen Globuli, den hypertrophen Astrozyten und den akut geschädigten Gliazellen. Zum Teil sind sogar kleine Gewebeschäden zu sehen, die allerdings nicht die PVL-Typologie aufweisen. Eine entzündliche Genese ist in diesem Fall wahrscheinlich, einerseits aufgrund der Anamnese, andererseits aufgrund der entzündlichen Reaktionen des Gehirnes selbst. Die Rechtsherzinsuffizienz mit Blutstauung auch in anderen Organen kann hier die Ausbreitung des Befundes verstärkt haben, so daß ein Abtransport zytotoxischer Substanzen erschwert war. Eine Speicherkrankheit ist auszuschließen, da die Makrophagen diffus um Gefäße und im Mark verteilt sind und keine lokale Häufung zeigen.

11.7 Gabriel G. Nr: 6557

Hier handelt es sich um einen interessanten Fall, wobei sich im Endeffekt auch eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie herausstellt. PVL Läsionen wurden hier fälschlicher Weise diagnostiziert, wobei es sich um etwas anderes handelte.

11.7.1 Befunderhebung

Das Kind ist knapp 3 Stunden alt geworden. Die Schwangerschaft verkomplizierte sich ab der 32. Woche. Es trat eine massive Gewichtszunahme von 11 kg in 3-4 Wochen auf. Seit der 33. SSW war ein extremes Hydramnion aufgefallen. Es wurden 4,5 l Fruchtwasser abgelassen. Bei vorzeitigen Wehen wurde mit Tokolyse (β -Mimetika), Cortison und antibiotisch (am Tag vor der Geburt) behandelt. Im Ultraschall wurde eine Zwerchfellhernie des Feten diagnostiziert. Kurz vor der Geburt wurde nochmals 4,5 l Fruchtwasser entleert, danach die Blase gesprengt und eine spontane Geburt in der 37. SSW eingeleitet. Das Kind wurde primär intubiert und beatmet. Eine Lungendysplasie und ein Pneumothorax rechts wurden entdeckt. Das Kind hatte des Weiteren verschiedene Mißbildungszeichen (siehe unten). Im Ultraschall des Schädels bestand keine grobe Hirnmißbildung, jedoch eine etwas auffällige Form des Ventrikelsystems, sowie eine abnorm geformte Schädelbasis. Das Kind war nicht zu beatmen, die Lungen waren dysplastisch. Zwei Pleuradrainagen konnten auch keine wesentliche Besserung erbringen, das Kind verstarb nach weniger als 3 Stunden.

Das Kind hatte folgende Mißbildungen: Analatresie, Zwerchfellhernie, Mikropenis, Hodenhochstand, verschiedene Dysmorphien: Verkürztes Kleinfingerendglied; fehlende Nagelanlage der Kleinfinger und der IV. und V. Zehe; Sandalenfurche, tiefer Haaransatz an der Stirn, dysplastische tiefsitzende Ohrmuscheln, Hypertelorismus, fehlende Opposition der Daumen beidseitig, Klumpfüße (andeutungsweise), Verdacht auf Arthrogryposis. Eine Chromosomenanalyse ergab 46,xy; ein evtl. Mosaik sei allerdings nicht auszuschließen.

Die Obduktion ergab am Herzen einen hochsitzenden Ventrikelseptumdefekt mit Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel. Hypoplasie der linken Lunge; Mediastinalemphysem, interstitielles Lungenemphysem. Aplasie des Zwerchfells links (4x4 cm), intrathorakale Lage von Milz, Magen, Teilen v. Pankreas, Dünndarm und

Dickdarm. Eine Hepatosplenomegalie; 3 (ca. 0,5 cm große) Nebenmilzen. Die Harnwege zeigen eine Muskularishypertrophie der Harnblase, eine intramurale Ureterstenose beidseitig, Hydronephrosen beidseitig und Megaureteren beidseitig.

Familienanamnestisch waren die Eltern und ein Sohn (mit etwas auffälliger Körperbehaarung) gesund.

Das Gehirn zeigt makroskopisch eine frische Hämorrhagie des Plexus chorioideus in beiden Seitenventrikeln ohne Ventrikeleinbruch. Allgemeine Hyperämie der weichen Häute über Groß- und Kleinhirn; großes Cavum septi pellucidi. Ungewöhnliche, jedoch symmetrische Struktur im Brückenfuß mit fraglicher Heterotopie. Zeichen der Unreife mit unvollständiger Operkularisation der Insel und plumpem Windungsbild des Nucleus dentatus am Kleinhirn. Keine sichere Rindenmißbildung. Fraglich hämorrhagisches Herdchen am linken Caudatum.

In der zweiten linken Parietalwindung als auch in der linken Hemisphäre parietalis occipitalis finden sich gelegentlich Amphophile Globuli. Weiterhin zeigt sich eine leicht über die Myelinisationsgliose hinausgehende Gliose.

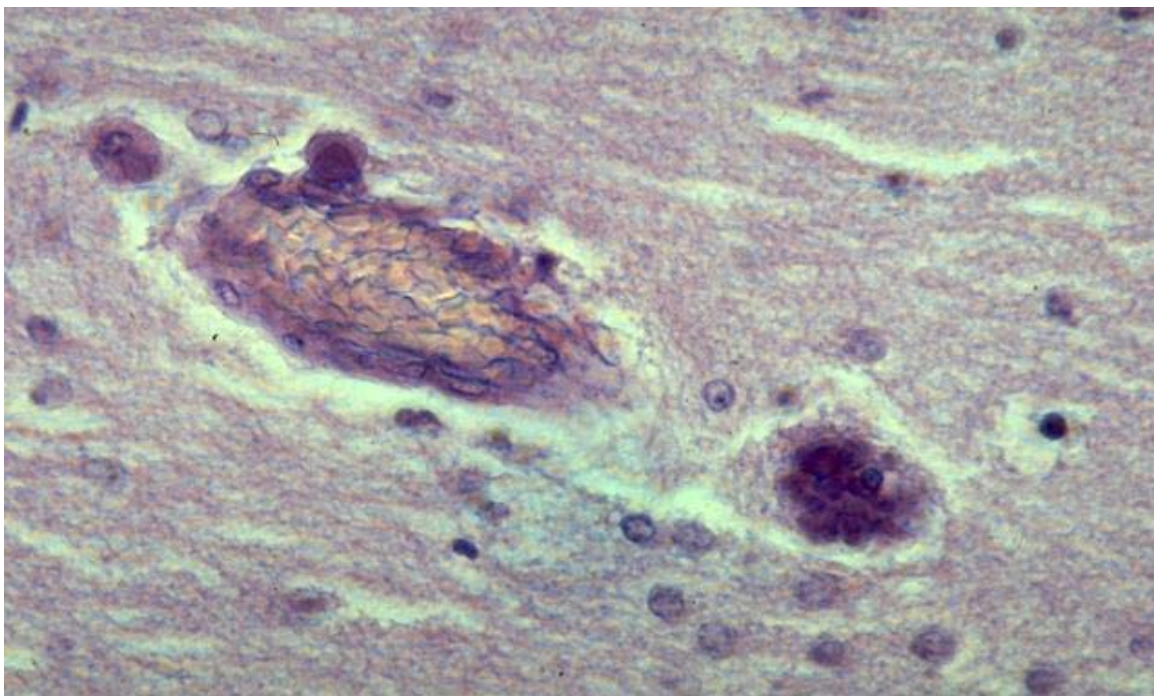


Abbildung 42: Amphophile Globuli perivaskulär. HE-Färbung, 400-fache Vergrößerung, linke Hemisphäre parieto-occipital.

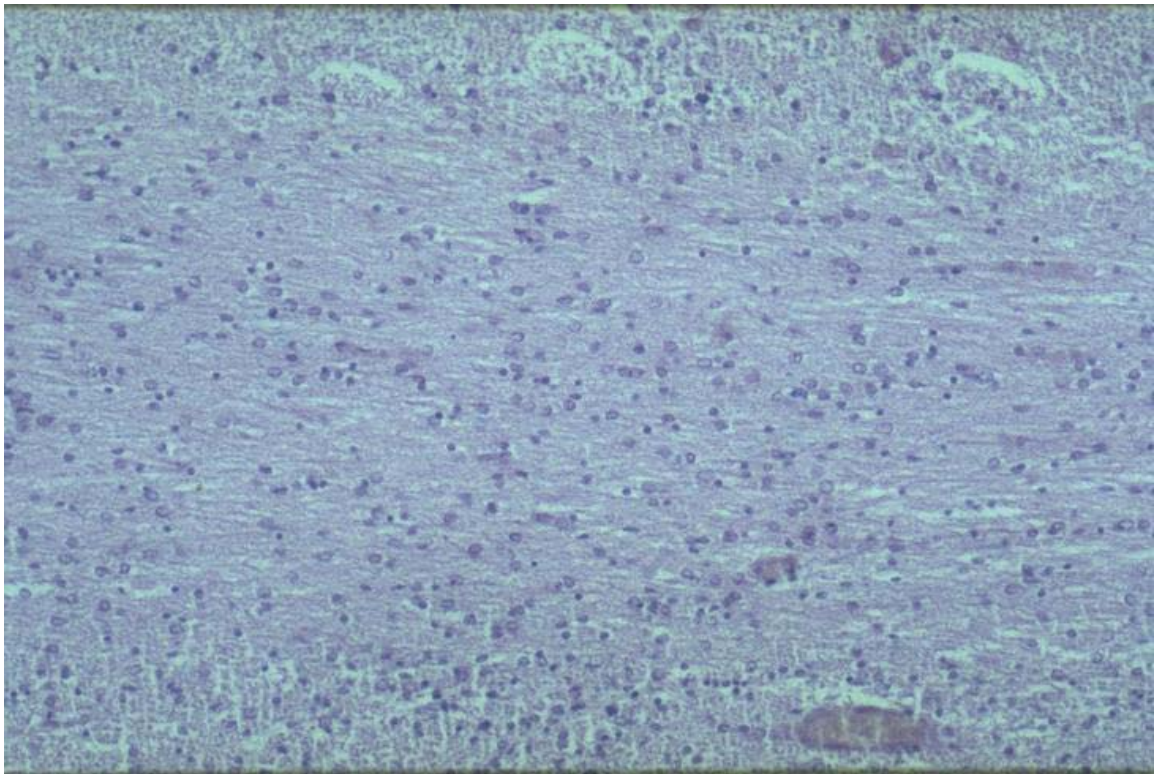


Abbildung 43: Gliose in der weißen Substanz in Ventrikelnähe. Linkes Frontalmark, HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung.

Es zeigen sich multiple ältere und ganz frische Mikronekrosen im tiefen Mark des Großhirns und in den Sagittalblättern, die aber nicht den typischen PVL-Läsionen entsprechen. Ein ähnlicher Herd findet sich in der Hippocampusregion. Diesen Herd konnte man mittels Immunhistochemie aufklären. Mittels NF konnten wir Nervenzellen innerhalb des Herdes in der weißen Substanz feststellen. Es handelte sich also um eine Heterotopie.

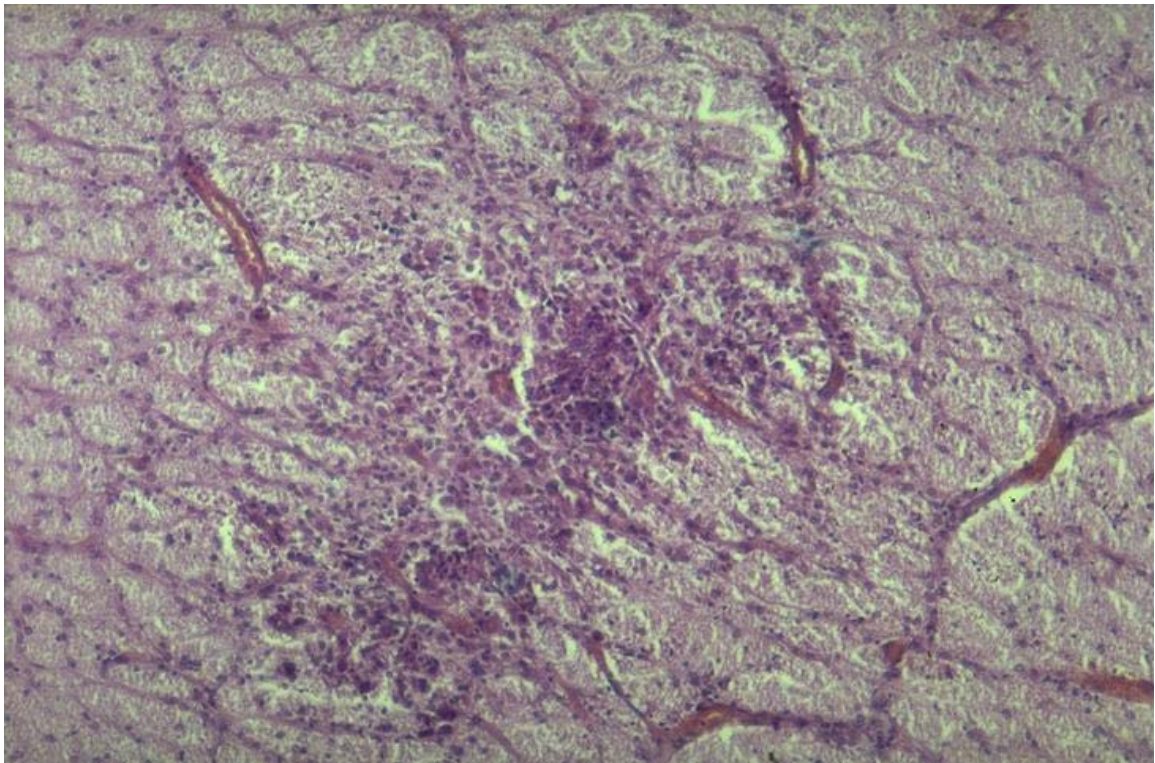


Abbildung 44: In dieser HE-Färbung, könnte man hinter der Heterotopie eine Nekrose vermuten mit Gefäßeinsprossung und Retraktionskugeln (rechtes Ammonshorn).

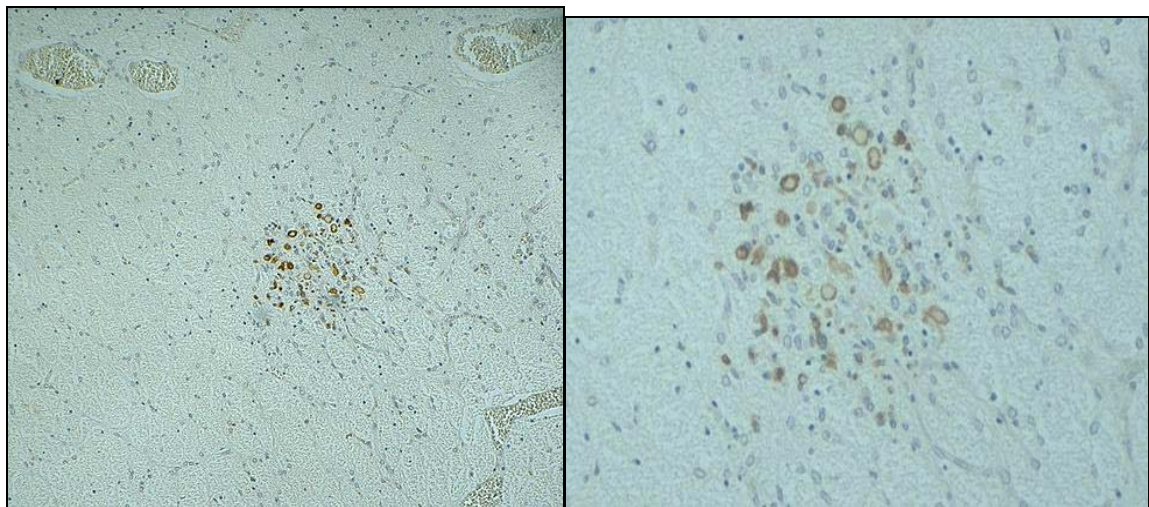


Abbildung 45: Hier sieht man deutlich die positive NF-Reaktion der vermeintlichen Nekrose, somit ist die Heterotopie bewiesen (rechtes Ammonshorn, Links 100-fache Vergrößerung, rechts 400-fache Vergrößerung).

Heterotopien ohne die oben genannten Gefäßeinsprossung und Gliareaktionen fanden sich im Kleinhirn. Die weichen Häute des Kleinhirns zeigten einen Gefäßreichtum, wobei es sich vermutlich um eine Angiomatose der Leptomeninx handelt. Ein weiteres Zeichen von Mißbildung ist der Nachweis mehrkerniger Riesenzellen in verschiedenen Schnitten und eine zystische Plexusdegeneration.

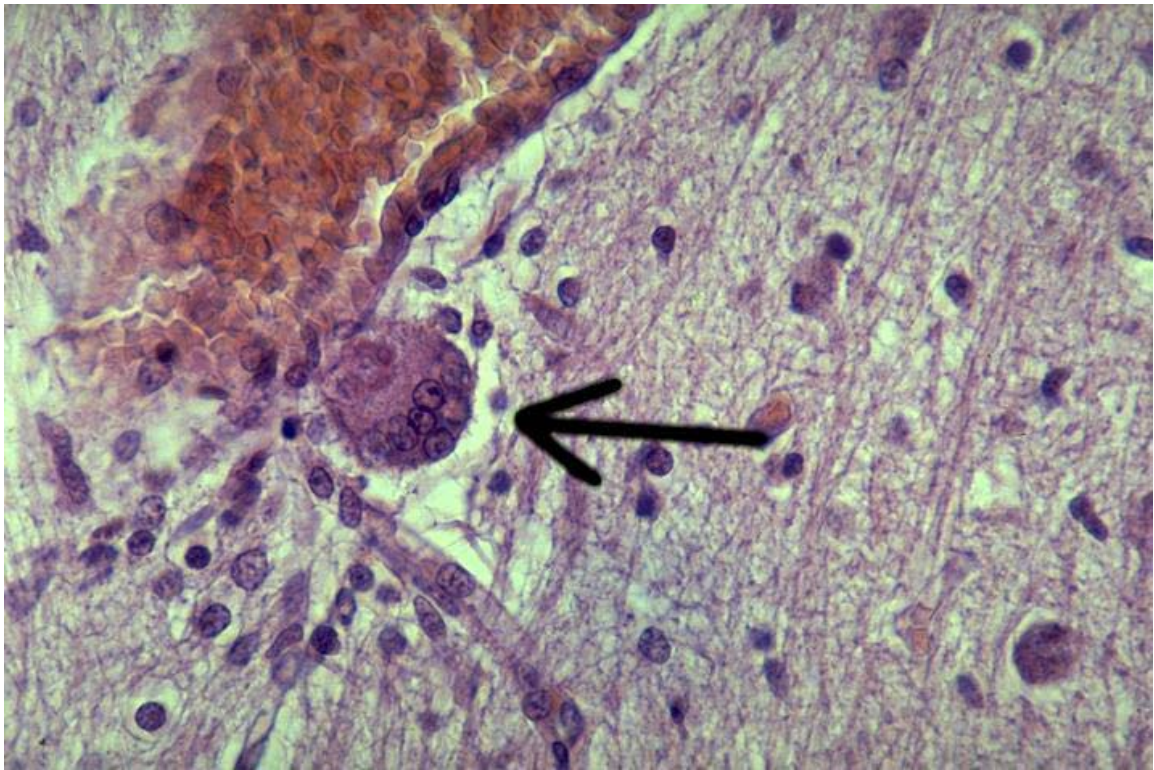


Abbildung 46: Mehrkernige Riesenzelle (Pfeil). HE-Färbung, 400-fache Vergrößerung, Linke Hippocampusregion.

Eine geringe entzündliche Reaktion zeigt sowohl die leichte Makrophagenreaktion der Leptomeninx als auch die Bildung von Riesenzellen (siehe Abbildung 46).

Die histologischen Untersuchung von Muskel und Nerv zeigten sich unauffällig.

11.7.2 Zusammenfassung und Diskussion

Auch wenn sich kleine Mikronekrosen finden lassen, handelt es sich hier nicht um eine typische PVL. Eine Perinatale Telenzepale Leukoenzepalopathie ist von der Erscheinungsform her besser passend. Amphophile Globuli und eine Gliose deuten auf die PTL hin. Dieser Fall ist natürlich nicht leicht zu beurteilen, da sich multiple Mißbildungen nicht nur im Gehirn finden. Eine Heterotopie konnte mittels Immunhistochemie aufgeklärt werden. Zur Pathogenese dieser PTL könnte auch eine entzündliche Reaktion beigetragen haben. Die Herzinsuffizienz hat auch in diesem Fall vermutlich den Abtransport zytotoxischer Substanz verlangsamt. Vielleicht liegt hier aber auch eine PVL im ganz frühen Stadium vor, und die Nekrosen hatten noch nicht ausreichend Zeit sich zu entwickeln.

11.8 Hans H. NI: 5558

In diesem Fall stehen leider nur wenige klinische Angaben zur Verfügung, und die Diagnose einer Perinatalen Telenzephalen Leukoenzephalopathie liegt nahe.

11.8.1 Befunderhebung

Das Kind starb nach knapp 1 ½ Monaten (41 Tage). Das Gewicht betrug 3670 g (bei Tod). Die Autopsie zeigt eine Rechtsherzdilatation, einen geschlossenen Ductus Botalli und spaltförmig offenes Foramen ovale. Die Lungen haben paravertebrale Atelektasen beidseitig. Es besteht eine Dysmorphie der Milz, eine 0,3 cm im Durchmesser große Nebmilz, eine entzündliche Milzreaktion und histologisch eine deutliche Siderose. Die Leber und Niere zeigen eine Blutstauung. Die Schleimhäute des Jejunums und Ileums sind wegen Autolyse nicht beurteilbar, es zeigt sich jedoch eine unspezifische entzündliche Reaktion. Die Mesenteriallymphknoten sind geschwollen mit ausgeprägter unspezifischer Lymphadenitis. Frakturcallus im Bereich der rechten Clavicula.

Das in Formol fixierte Gehirn ist stark zerstört. Insbesondere die parieto-occipital Region ist beidseitig zerbrochen. Die weichen Häute sind hyperämisch mit injizierten Kapillaren mit kleiner umschriebener Siderose über der ersten Stirnwindung links. Altersentsprechende Unreife des Großhirns mit mangelnder Bemerkung der weißen Substanz im Centrum semiovale und in den Markstrahlen des Großhirns. Das Hirnwindungsrelief läßt keine Anomalien erkennen.

Mikroskopisch findet sich eine zellarme weiße Substanz. Das Centrum semiovale zeigt eine leichte ödematöse Auflockerung, eine Gliose mit Hypertrophen Astrozyten und mit pyknotischen Gliazellen im Sinne von akut geschädigten Gliazellen. Dieses ist herdförmig akzentuiert. Amphophile Globuli sind nicht nachzuweisen.

Es besteht eine etwa altersphysiologische Unreife des Gehirns mit Hypomyelinisation im Großhirn (z.B. Capsula interna), dicken subependymalen Matrixzellpolstern und mit noch bestehender superfizieller Körnerschicht des Kleinhirns. Die Zellschichtung der Großhirnrinde ist regelrecht.

An entzündlichen Reaktionen kann man eine relativ geringe, reaktive Makrophagenmeningitis feststellen. Die weichen Hirnhäute sind hyperämisch.

Abschnittsweise sind sie überreich an blutgefüllten ektatischen kleinen und mittelgroßen Venen. Die Arachnoidea zeigt eine Verdickung durch zahlreiche fibröse Lamellen und viele Makrophagen und einzelne polymorphkernige Leukozyten.

Nebenbefundlich findet sich eine kleine perinatale subarachnoidale (leptomeningeale) Blutung, eine diffuse Siderose der weichen Häute der ersten Frontalwindung und eine kleine subependymale Zystenbildung am ventralen Pol des Caudatum linksseitig.

Kleinhirn, Hirnstamm und Stammganglien sind bis auf eine Hyperämie ohne pathologischen Befund.

11.8.2 Zusammenfassung und Diskussion

Auch hier handelt es sich um eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie, die herdförmig verbreitet ist. Das Hauptcharakteristikum sind die hypertrophen Astrozyten und die akut geschädigten Gliazellen. Da sich eine entzündliche Reaktion des Gehirns zumindest an den Meningen feststellen läßt, könnte das pathogenetisch damit assoziiert sein. Leider lassen sich in diesem Fall keine Rückschlüsse auf Schwangerschaft oder klinischen Verlauf ziehen, doch scheint es sich hier um eine akute Schädigung zu handeln, denn Nekrosen oder chronische Schädigungen lassen sich nicht nachweisen.

11.9 Ivan I. NI 6475

Es handelt sich um eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie mit Amphophilen Globuli und Gliose.

11.9.1 Befunderhebung

Das Kind verstarb am 13. Lebenstag und war von einer 30 jährigen G2P2 in der 31. SSW geboren worden. Die Mutter war HIV I positiv (früher HTLV III) und bis vor 4-5 Jahren heroinabhängig. Das erste Kind war drei Jahre alt und gesund.

Der Schwangerschaftsverlauf verkomplizierte sich durch einen Blasensprung in der 29. SSW. Behandelt wurde mit Antibiotika, mit Tokolyse (β -Mimetika) und mit Cortison. In der 31. SSW wurde dann unter Sedierung spontan entbunden. Das Geburtsgewicht betrug 1710 g. Das Kind war bradykard und zyanotisch, Apgar 2-7-8 in der 1., 5. und 10. Minute.

Es erfolgte primäre Intubation und Beatmung. An pathologischen Laborbefunden zeigte sich eine Leukozytose von 38,4 /nl, der Bilirubinwert war physiologisch erhöht mit 2,4 mg/dl. Die BGA zeigte eine ausgeprägte Azidose mit einem pH-Wert von 7,25 und einem BE von -15,8, der $p\text{CO}_2$ war 31%. Blutkulturen waren ohne Keimnachweis, die Nabelschnur zeigte eine Funikulitis. Therapiert wurde mit einer 3-fachen Antibiotika-Therapie wegen eines Amnioninfektionssyndrom. Darunter war die Leukozytose leicht rückläufig aber immer noch massiv erhöht mit 30,5 /nl. Im Differentialblutbild fand sich eine Linksverschiebung. Von Beginn an benötigte das Kind einen hohen Sauerstoff- und Beatmungsbedarf. Auch mußte innerhalb der ersten 4 Tage der Blutdruck mit Katecholaminen stabilisiert werden. Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch eine zunehmende respiratorische Insuffizienz, die eine kontinuierliche Erhöhung der Beatmung notwendig machte. Bei therapieresistenter Pneumonie und leider fehlendem Erregernachweis wurde noch eine Behandlung mit Erythromycin eingeleitet. Der weitere Verlauf wurde kompliziert durch rezidivierende Pneumothoraces bei weiter ansteigendem Beatmungsbedarf, so daß das Kind am 13. Lebenstag mit nicht durchzuführender Oxygenierung im Herz-Kreislaufversagen verstarb.

Die pathologische Untersuchung zeigt eine atypische fibrinreiche, teils abszedierende Pneumonie mit schwerer atypischer nekrotisierender Bronchitis und Bronchiolitis. Erreger sind histologisch nicht nachweisbar. Am Herzen findet sich ein spaltförmig

offenes Foramen ovale, ein sondengängiger Ductus arteriosus botalli und eine Dilatation des rechten Herzventrikels. Der Thymus zeigt eine vollständige Inversion. Hypoplasie des lymphatischen Gewebes (Lymphknoten und Milz) mit ausgeprägter Plasmozytose. Die Leber hat eine ausgeprägte Blutstauung, läppchenzentrale Cholestase, Reste extramedullärer Hämatopoese und ältere Nekrosen mit Granulationsgewebe und Verkalkungen im Randbereich. Es findet sich eine trübe Schwellung der Nieren. Ileum und Kolon ohne pathologischen Befund.

Makroskopisch zeigt sich die Form des Gehirns regelrecht. Die weichen Häute sind zart klar und leicht hyperämisch. Auf Frontalschnitten sind die Ventrikel eng. Der Plexus chorioideus im rechten Trigonum zeigt ein stecknadelkopfgroßes dunkles hämorrhagisches Knötchen. Die Rinden-Mark-Grenzen sind bei der noch fehlenden Bemerkung der weißen Substanz unscharf. Am Großhirn findet sich lediglich im Pallidum internum und am Corpus mamillare im Tractus mamillothalamicus eine beginnende Myelinisation. An drei Stellen des tiefen Markes finden sich stecknadelkopfgroße weißliche in der noch grauen Marksubstanz deutlich hervortretende Herdchen, nämlich im Centrum semiovale rechts frontal von 1mm Größe. Die subcorticalen Ganglien sind unauffällig. Die Unreife des Gehirns entspricht dem Windungsbild nach etwa dem 8. Fetalmonat.

Mikroskopisch zeigt sich ein diffuser Zellreichtum im Centrum semiovale, der über eine Myelinisationsgliose hinausgeht. Ein 1 mm großer relativ umschriebener großkerniger Zellherd mit sprossförmigen Verkalkungen in seinem Randbereich, der allerdings nicht die typische PVL-Läsion zeigt. Vereinzelte perikapilläre Amphophile Globuli finden sich in der weißen und grauen Substanz, mehrere Amphophile Globuli mit oder ohne Makrophagen im Marklager und in der Rinde des Gyrus parahippocampalis. Im linken Frontalmark zeigt sich ebenfalls ein 1 mm großer zell- und kapillarreicher Herd im Stabkranz. Die Zellen besitzen einen rundlich-ovalen hellen großen Kern ohne Nucleolus mit sehr feinem Zelleib und Ausläufern, sogenannte hypertrophe Astrozyten. Dazwischen liegen weniger zahlreiche Zellen mit kleinem, dunklem, rundem Kern ohne erkennbares Zytoplasma, sogenannte akut geschädigte Gliazellen. Dazu kommt eine - offenbar an einer Kapillare aufgereichte - Ansammlung von mittelgroßkernigen Zellen mit feinem Nucleolus und eosinophilem mittelgroßem Zelleib (vermutlich Makrophagen). Dichte Gliose aus den gleichen Zellen, aber mehr diffus im weiteren Centrum semiovale, wobei die größeren Kerne nicht mehr wie leer, sondern wie mit

einem unscharf begrenzten Einschlußkörper erfüllt, aussehen. Einige der Zellen lassen einen leicht geschwollenen spinnenförmigen Leib erkennen. Auch das sind typische Veränderungen von hypertrophen Astrozyten. Weitere Herde finden sich im Hippocampus und Ammonshorn.

Thalamus, Corpi geniculatum lateralis, medialis, Capsula interna, Putameninseln. Mittelhirn, Medulla oblongata, Pons, Vorderes Kleinhirn, Kleinhirnhemisphären, Nucleus dentatus unauffällig. Das Ependym mit Flimmerbesatz ist intakt. Breite Keimlagerpolster.

11.9.2 Zusammenfassung und Diskussion

Der schwere Krankheitsverlauf und die ungewöhnlich pathologisch - anatomische Diagnose einer schweren atypischen, fibrinreichen teils abszedierenden Pneumonie, sowie eine ausgeprägte Plasmozytose von Lymphknoten und Milz sprechen für eine Aids-Infektion bei dem Frühgeborenen der 31. SSW. Da der Nachweis einer HTLV III (HIV-I) Infektion postmortal bei dem Kind nicht gelungen ist, bleibt diese Annahme natürlich spekulativ.

Hypertrophe Astrozyten, akut geschädigte Gliazellen und Amphophile Globuli sprechen deutlich für die morphologischen Veränderungen einer Perinatalen Telenzephalen Leukoenzephalopathie. Substanzdefekte zeigen unvollständige Nekrosen und keine Retraktionskugeln, also keine typischen PVL-Läsionen. Eine infektiöse Genese ist in diesem Fall denkbar, gerade weil eine HIV-Infektion sehr wahrscheinlich vorliegt, obwohl keine deutlichen Infektionszeichen außer der Makrophageninfiltration zu sehen sind.

Wenn die PTL eine Vorstufe der PVL ist, ist es fraglich, warum es nicht zu der Entwicklung von Nekrosen kam. Die sofortige Intubation und die Beatmung mit Überwachung kann die Hypoxie gemildert haben, so daß die Axondegenerationen vermieden wurden. Die Amphophilen Globuli zeigen sich sowohl intra- als auch extrazellulär von Makrophagen. Das könnte darauf hindeuten, daß Proteinvasate von den Makrophagen phagozytiert wurden und dann nach Übersättigung der Kapazität die Zelle lysierte, während die Präzipitate persistierten. Die Nähe zu den Gefäßen würde dafür sprechen. Extra- oder intrazellulär finden sie sich je nachdem, ob der Makrophage noch lebt oder bereits lysiert ist.

11.10 John J. NI: 7611

Dieser Fall fällt etwas aus der Reihe, weil das Kind wesentlich älter ist als in den anderen Fällen. Auch hier handelt es sich um eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie, aber in einem sehr fortgeschrittenem Stadium. Zusätzlich findet sich eine Heterotopie.

11.10.1 Befunderhebung

Das Kind war zum Todeszeitpunkt 2 ½ Jahre alt. Unmittelbar nach der Geburt trat ein Atemstillstand auf. Seitdem habe das Kind gekrampft und sei in seiner Entwicklung stark zurückgeblieben. An Medikamenten war u.a. auch ein Benzodiazepinpräparat verschrieben worden. Mehr ist aus der Anamnese leider nicht bekannt.

Die allgemeinpathologische Untersuchung ergab ein offenes Foramen ovale bei sonst unauffälligem Befund.

Befunde der Neuropathologie zeigen makroskopisch ein regelrecht konfiguriertes und leicht dolichocephales Gehirn. Das Gewicht und die Größe ist altersentsprechend, die Windungsbildung ist regelrecht. Keine Blutstauung. Deutlicher mittelgradiger symmetrischer Hydrocephalus internus im Bereich der Seitenventrikels. Der 3. Ventrikel ist nicht erweitert. Das relativ schwächte Marklager ist an mehreren Stellen, besonders periventrikulär, bräunlich verfärbt. Die Fibræ arcuatae sind hiervon nicht betroffen. Das Rindenband erstreckt sich im gesamten Großhirn mit auffällig tief eingesenkten Windungen in die Marksubstanz hinein und grenzt an mehreren Stellen, nur durch einen schmalen Markstreifen getrennt, an die Ventrikelwand, besonders an den oberen Umschlagstellen. Die Stammganglien, Hirnstamm und Kleinhirn zeigen sich unauffällig.

Mikroskopisch läßt sich die mangelhafte Bemerkung der weißen Substanz bestätigen. Diese ist besonders periventrikulär ausgebildet. Die Marksubstanz ist in diesem Bereich geschwunden. Stellenweise finden sich noch lockere Markfasergeflechte, an einigen Stellen auch inselförmige erhaltene Faserbündel. In den entmarkten Gebieten deutliche Proliferation der Astroglia (hypertrophe Astrozyten). Perivaskulär finden sich Abräumzellen (Makrophagen bzw. Gitterzellen). In den erhaltenen subkortikalen

Markstreifen (U-Fasern) sind die Virchow-Robin Räume⁸ erweitert. Die periventrikuläre Gewebsschädigung ist alt, der Myelinabbau abgeschlossen. Die Schädigung ist insgesamt leichten Grades, sie beschränkt sich auf die Entmarkung. Nekrosen oder Zysten sind nicht entstanden.

Nebenbefundlich findet sich eine Nervenzellheterotopie im kaudalen periventrikulären Mark von ca. 2 mm Größe.

11.10.2 Zusammenfassung und Diskussion

Von der Morphologie handelt es sich um eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie. Da Nekrosen oder Zysten fehlen, ist es keine Periventrikuläre Leukomalazie. PVL-Läsionen müssten deutliche Substanzdefekte oder alte Nekrosen erkennen lassen. Die Markfasern zeigen keine Axondestruktionen, sondern nur die Astrogliose, die vermutlich die Oligodendrogliazellen (Myelinisationsglia) verdrängt hat. Somit ist vermutlich auch der Bemerkungsrückstand der weißen Substanz zu erklären.

Auch die klinischen Symptome mit geistiger Retardierung und Krampfanfällen lassen sich in diesem Zusammenhang gut vereinbaren. Die Krampfanfälle könnten allerdings auch durch die Nervenzellheterotopie bedingt sein. Wir sehen also eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie in einem sehr späten Stadium und es läßt sich gut nachvollziehen, daß die reaktive Gliose, die in der Neugeborenenphase nachzuweisen ist, für den späteren Bemerkungsrückstand mit verantwortlich ist.

Dieser Fall ist auch für die Kliniker von Bedeutung, denn bildgebende Verfahren hätten keine eindeutigen Rückschlüsse auf die klinische Symptomatik ermöglicht. Selbst durch MRI wären keinen Zysten oder Glianarben zu erkennen gewesen, allenfalls eine veränderte Intensität der nicht bemarkten Substanz. Ob das aber bei dieser weiten Ausbreitung aufgefallen wäre, bleibt spekulativ.

⁸ Perivaskulärer Lymphraum zwischen den Blutgefäßen des ZNS u. der Membrana gliae limitans perivascularis (selektiv permeable Grenzmembran der Neuroglia um die Blutgefäße des ZNS; vor allem von Astrozyten gebildet.); steht mit dem Subarachnoidalraum in Verbindung.

12 Abschlußdiskussion und Ausblick

In dieser Arbeit wurden die Periventrikuläre Leukomalazie und die Perinatale Telenzepthale Leukoenzephalopathie analysiert. Aus neuropathologischer Sicht sind diese beiden Krankheitsbilder deutlich voneinander abgrenzbar. Die PVL zeigt nekrotische Veränderungen, Axonaufreibungen, Astrogliose, Gitterzellen und ausschließlich eine Begrenzung auf die weiße Marksubstanz. Da die Veränderungen so deutlich und massiv sind, sich gut durch bildgebende Verfahren darstellen und mit klinischer Symptomatik korrelieren lassen, hat die PVL in der Klinik die größere Bedeutung. Dies wird in Zukunft auch so bleiben, und durch die Verbesserung der bildgebenden Verfahren in Kombination mit indirekten diagnostischen Möglichkeiten (EEG, Doppler, Sehtests) wird die Erkennung der PVL eine immer größere Rolle spielen.

Die Neuropathologie wird sich wohl in Zukunft mit der terminologischen Unterscheidung zurechtfinden und diese beiden Krankheitsbilder genauer voneinander differenzieren müssen. Da durch die Autopsie das Gehirn viel genauer untersucht werden kann als mit bildgebenden Verfahren, ist eine genauere Differenzierung der einzelnen Fälle möglich. Wie in dieser Arbeit zu sehen, sind die PVL-Fälle nicht so häufig anzutreffen, wie die als PTL bezeichnete Gliose mit hypertrophen Astrozyten, akut geschädigten Gliazellen oder Amphophilen Globuli, oder auch nur mit einer dieser vergleichsweise milden Veränderungen.

Wie der Fall John J. NI: 7611 Kapitel 11.10 (PTL) veranschaulicht, können auch bei diesen relativ geringen Hirngewebsveränderungen klinische Auffälligkeiten vorliegen, die nicht durch konventionelle diagnostische Maßnahmen zu erklären und zu erkennen ist. Den in der Literatur erwähnten klinischen Studien gelang es nicht, die klinischen Symptome der PVL 100 %ig mit den morphologischen Veränderungen in Einklang zu bringen. Hierbei werden nur Wahrscheinlichkeiten angegeben (siehe Kapitel 6 Diagnostik und Kapitel 7 Klinik), die den Einzelfall vernachlässigen. Es können also auch mildere pathologische Veränderungen als eine PVL zu einer klinischen Symptomatik führen. Natürlich gilt das auch umgekehrt, denn nicht jede PVL-Läsion muß zur klinischen Auffälligkeit führen. Die Wahrscheinlichkeiten einer gut diagnostizierbaren PVL mit Zysten lassen darauf schließen, daß sich klinische

Auffälligkeiten manifestieren. Die Klinik ist also recht uneinheitlich und läßt für den Neuropathologen keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Erkrankung zu.

Wie ja bereits in Kapitel 6.7 Klinische Untersuchung erwähnt, ist die Früherkennung der Symptome von Bedeutung, um rechtzeitig fördernde Maßnahme (Physiotherapie, Mund-Eßtherapie, Sprachtherapie, psychosoziale Betreuung, Funktionstraining und Hilfsmittelversorgung) einzuleiten. Dabei kann die Diagnostik mit den verschiedenen Mitteln die Erklärung der Symptome plausibel machen, aber sie sind nicht immer korrelierbar. Selbstverständlich ist dann die klinische Symptomatik von größerer Bedeutung als die bildgebenden Verfahren.

Die PTL, wie sie von Leviton und Gilles (1983) definiert ist, zeigt sich für den Neuropathologen deutlicher als für den Kliniker. Auch wenn die Autoren einen Oberbegriff schaffen wollten, legen sie sich in ihrer eigenen Arbeit von 1983 erneut fest und beschreiben die Veränderungen mit hypertrophen Astrozyten und Amphophilen Globuli als *die Perinatale Telenzepthale Leukoenzephalopathie* (Leviton & Gilles, 1983, S. 287). Sie wird somit als ein eigenständiges Krankheitsbild aufgefaßt. Auch in der hier vorgelegten Arbeit läßt sich die PVL von der PTL gut abgrenzen.

1. Die PTL-Fälle zeigen -bis auf einen Fall- entzündliche Vorgänge, die auch laut Leviton & Gilles (1983) Amphophile Globuli verursachen.
2. Amphophile Globuli zeigen sich nicht bei den Fällen mit PVL, und auch hypertrophe Astrozyten sind nur in den die Nekrose umgebenden Arealen zu sehen.
3. Die PVL beinhaltet obligatorisch eine Koagulationsnekrose mit Retraktionskugeln, die die Nekrose umgeben.
4. Es zeigen sich bei den PTL-Kindern häufiger multiple Fehlbildungen.
5. Die Topographie der PTL ist unterschiedlich. Sie kann sich auf das gesamte Telenzephalon ausdehnen und sogar darüber hinaus gehen, z.B. in das Zerebellum (Fall Diana D. NI: 5937 Kapitel 11.4) in die Basalganglien (Fall Gabriel G. NI: 6557 Kapitel 11.7) oder auch auf Teile der grauen Substanz (Fall Felicitas F. NI: 6001 Kapitel 11.6 und Fall Ivan I. NI 6475 Kapitel 11.9). Von daher wird der Begriff Perinatale Telenzepthale Leukoenzephalopathie zurecht in „Greenfield’s Neuropathology“ von Kinney & Armstrong (1997) kritisiert.
6. Die PVL zeigt sich auf die weiße Substanz beschränkt.

Die weiteren pathologischen Veränderungen werden ausführlich in Kapitel 4 Morphologie und neuropathologische Veränderungen dargestellt.

Die Pathogenese der beiden Erkrankungen ist allerdings auch durch diese Arbeit nicht eindeutig zu klären. Für die PVL werden in der Literatur eine Menge von Gründen angegeben, die ich hier kurz wiederhole. Ich habe dabei zwischen Risikofaktoren und pathogenetischen Theorien unterschieden.

Die **Risikofaktoren**, die eine PVL begünstigen, sind 1. Niedriges Geburtsgewicht, 2. Geringes Gestationsalter, 3. Hypotension und Ischämie, 4. Mangelnde Blutdruckautoregulation des Neugeborenen, 5. Störungen des Herzens (Vitien und/oder Rhythmusstörungen), 6. Hypokapnie, 7. Hypoxie, 8. Mangelndes Monitoring unter Beatmungstherapie, 9. Verschiedene Medikamente oder Drogen, 10. Hyperbilirubinämie, 11. Abruptio placentae, 12. Vorzeitiger Blasensprung, 13. Infektionen und andere Faktoren wie vaginale Entbindung, Lungendysplasien, Mißbildungen und fetofetale Transfusion bei Zwillingsschwangerschaften (siehe Kapitel 8.1 Ätiologie).

Die **pathogenetischen Überlegungen** zur PVL finden auf verschiedenen Ebenen statt. Zunächst auf der Ebene der generellen Mangeldurchblutung durch Herzfehler, Lungendysplasie, mangelnde Blutdruckautoregulation mit Hypoxie und/oder Hypokapnie. Die nächste Ebene ist die vaskuläre Struktur des infantilen Gehirns; durch die mangelnde Muskularisierung der Gefäße der weißen Substanz sind sie anfälliger für Rupturen und Ödembildungen, die zu einer Mangeldurchblutung der weißen Substanz mit Nekrosenbildung führen können. Die zelluläre oder molekulare Ebene erklärt die Entstehung der PVL durch den hohen Metabolismus der weißen Substanz in der fetalen Entwicklung, so daß Zytokine und freie Radikale über Mediatoren oder Transmitter die verschiedenen Zellstrukturen angreifen und zerstören können (siehe Kapitel 8.2 Pathogenetische Überlegungen).

Die Pathogenese der PVL ist als multifaktoriell anzusehen. Es handelt sich um eine Kombination aus Hypoperfusion der weißen Substanz, mit Hypotension und bestimmten metabolischen Veränderung, die durch Hypoxie begünstigt werden.

Die Pathogenese der PTL wird in der Literatur nicht so ausführlich besprochen. Leviton und Gilles (1983) sehen vor allem eine entzündliche Genese der PTL, was auch durch die hier vorliegenden Fällen unterstützt wird. Fast alle PTL-Fälle zeigen nämlich entzündliche Reaktionen. Die Gliose der PTL (wie auch der PVL) kann durchaus

hypoxisch-ischämischer Genese sein, zumal in der Literatur eine Assoziation von schweren kardiopulmonalen Erkrankungen erwähnt wird (Kinney & Armstrong, 1997). Fast alle hier dargestellten Fälle haben ein oder mehrere kardiale Probleme und sind zum Teil mit einer pulmonalen Mißbildung oder Erkrankung kombiniert. Die Gliose kann erklärt werden mittels der Theorie der Zytokine in Kapitel 8.2.3.3. Diese Zytokine wirken auf Makrophagen und Astrogliazellen. Somit erhöht sich deren Population genau in diesen Bereichen, wo die Zytokine verstärkt zur Wirkung kommen. Erstens wirken sie in Gebieten der Hypoxie mit Entstehung von freien Radikalen, zweitens in Gebieten der Ischämie, weil sie dort nicht rechtzeitig abtransportiert werden und ihre Wirkung somit länger als in den anderen Gebieten des Gehirns entfalten können. Warum bei der PTL eine weitverbreitete zelluläre Reaktion erfolgt und bei der PVL Nekrosen entstehen, muß leider noch unklar bleiben und ist ein Ansatz für weitere Forschung.

Die Entstehung der Amphophilen Globuli ist ein weiteres Rätsel der PTL, wobei Leviton & Gilles (1983) eine Verbindung zu Infektionen herstellen. Auch die hier bearbeiteten Fälle zeigen fast immer eine entzündliche Reaktion der Gewebe, wenn Amphophile Globuli aufgetreten sind, wobei in einem Fall die Möglichkeit der Infektion durch Hydramnion gegeben war. Vermutlich handelt es sich bei den Amphophilen Globuli um Präzipitate, die von Makrophagen phagozytiert wurden. Sie sind nicht einheitlich mit Antikörpern (Ferritin), als Marker der Mikroglia, anzufärben. In manchen Fällen zeigen sie sowohl eine positive als auch eine negative Reaktion (auch im selben Präparat). Das läßt vermuten, daß die Amphophilen Globuli bei positiver Reaktion noch mit einem Makrophagen umgeben sind. Sie reagieren PAS positiv, was darauf hin deutet, daß sie Kohlenhydrate und/oder Lipide enthalten.

Abschließend läßt sich sagen, daß die Perinatale Telenzepale Leukoencephalopathie und die Periventrikuläre Leukomalazie zwei unterschiedliche frühkindliche Gehirnschädigungen darstellen, denen vielleicht pathogenetisch ähnliche Faktoren zugrunde liegen, die sich aber morphologisch deutlich voneinander unterscheiden. Da die Nomenklatur der beiden Erkrankungen bisher zu Verwirrungen geführt hat, besonders der von Gilles & Murphy 1969 eingeführte Oberbegriff der Perinatalen Telenzepale Leukoencephalopathie, sollte man nun die beiden Krankheitsbilder wieder voneinander trennen, wie dies auch Kinney und Armstrong (1997) in Greenfield's Neuropathology tun. Für den neuropathologisch denkenden Arzt ist das einleuchtend, denn im wahrsten

Sinne des Wortes sind die „bildlichen“ Unterschiede der Krankheiten im Mikroskop deutlich zu sehen.

Es wäre wünschenswert, wenn die Nomenklatur die beiden Schädigungen noch deutlicher voneinander differenziert wird.

So ist der Begriff Periventrikuläre Leukomalazie von der Literatur weitgehend auf die frühkindliche Schädigung festgelegt worden, auch wenn der Begriff Malazie (=Erweichung) natürlich noch in anderen Zusammenhängen gebraucht wird.

Zur Nomenklatur ist außerdem anzumerken, daß die Perinatale Telenzepthale Leukoenzephalopathie ein sehr weit gefaßter Begriff ist. Erstens wie oben bereits erwähnt, zeigt sich die PTL nicht ausschließlich auf das Telenzepthalon beschränkt und müßte eine genauere Lokalisationsbezeichnung beinhalten. Zweitens ist der Begriff Leukoenzephalopathie ein sehr allgemeiner Begriff, der durch die charakteristischen pathomorphologischen Veränderungen präzisiert werden sollte. Drittens sind nekrotische Veränderung nicht Bestandteil der PTL, und hierin liegt m. E. das Hauptunterscheidungsmerkmal zur PVL. Ich würde vorschlagen, die Schädigung Perinatale Telenzepthale (und/oder zerebelläre) Enzephalopathie mit hypertrophen Astrozyten, Amphophilen Globuli und akut geschädigten Gliazellen zu nennen. Wenn Nekrosen vorhanden sind, handelt es sich um eine Periventrikuläre Leukomalazie.

Ich hoffe, ich konnte mit der Arbeit dazu beitragen, die beiden Krankheitsbilder genauer voneinander zu differenzieren, die Vernetzung zwischen Neuropathologie und Klinik voranzubringen, damit die Kommunikation darüber in Zukunft erleichtert wird und weitere Forschungen auf diesem Gebiet anzuregen.

13 Literatur

1. Abramowicz A. (1964): The pathogenesis of experimental periventricular necrosis and its possible relation to the PVL of birth trauma. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (London), 27, S. 85-95
2. Achiron R., Pinchas O.H., Reichman B., Heyman Z., Schimmel M., Eidelman A., Mashiach S. (1993): Fetal intracranial haemorrhage: Clinical significance of in utero ultrasonographic diagnosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 100/11, S. 995-999
3. Albers S., Kurlermann G., Jorch G. (1992): Diagnostischer Stellenwert der Spontanmotorik bei intensivbehandelten Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 140, S. 551
4. Alexander J.M., Gilstrap L.C., Cox S.M., McIntire D.M., Leveno K.J. (1998): Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstetrics and Gynecology*, May, 91/5/Pt 1, S. 725-729
5. Allan W.C., Vohr B., Makuch R.W., Katz K.H., Ment L.R. (1997): Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 151/6, S. 580-585
6. Allen, M.C., Donohue P.K., Dusman A.E. (1993): The limit of viability—neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *New England Journal of Medicine*, Nov 25; 329/22, S.: 1597-1601
7. Amato M., Gambon R., von Muralt G., Huber P. (1987): Neurosonographic and Biochemical Correlates of Periventrikular Leukomalacia in Low-Birth-Weight Infants. *Pediatric Neuroscience*, 13, S. 84-89
8. Amato M., Konrad D., Huppi P., Donati F. (1993): Impact of prematurity and intrauterine growth retardation on neonatal hemorrhagic and ischemic brain damage. *European Neurology* (Basel), 33/4 S. 299-303
9. Andeweg J. (1996): The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology*, 38(7), Oct., S. 621-628
10. Appleton R.E., Lee R.E.J., Hey E.N. (1990): Neurodevelopmental outcome of transient neonatal intracerebral echodensities. *Archives of Disease in Childhood*, 65, S. 27-29
11. Arai Y., Deguchi K., Mizuguchi M., Takashima S. (1995 Sep): Expression of beta-amyloid precursor protein in axons of periventricular leukomalacia brains. *Pediatric Neurology*, 13/2, S. 161-163
12. Armstrong D., Norman M.G.(1974): Periventricular leucomalacia in neonates. Complications and sequelae. *Archives of Disease in Childhood*, 49, S. 367-375
13. Aso K., Abdab Barmada M., Scher M.S. (1993): EEG and the neuropathology in premature neonates with intraventricular hemorrhage. *Journal of Clinical Neurophysiology* (New York). 10/3, S. 304-313
14. Baarsma R., Laurini R.N., Baerts W., Okken A. (1987): Reliability of sonography in non-hemorrhagic periventricular leukomalacia. *Pediatric Radiology*. 17 (3), S. 189-191

15. Baenziger O., Jaggi J.L., Mueller A.C., Morales C.G., Lipp H.P., Lipp A.E., Duc G., Bucher H.U. (1994): Cerebral Blood Flow in Preterm Infants affected by Sex, Mechanical Ventilation, and Intrauterine Growth. *Pediatric Neurology*. Nov. 11/4, S. 319-324
16. Baenziger O., Martin E., Steinlin M., Good M., Largo R., Burger R., Fanconi S., Duc G., Buchli R., Rumpel H., Boltshauser E. (1993): Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia: A prospective MRI study. *Neuroradiology*. 35/6, S.437-442
17. Barkovich A.J. (1992): MR and CT Evaluation of Profound Neonatal and Infantile Asphyxia. *American Journal of Neuroradiology*. 13, May/June, S. 959-972
18. Barkovich A.J., Truwit C.L. (1990): Brain Damage from Perinatal Asphyxia. Correlation of MRI Findings with Gestational Age. *American Journal of Neuroradiology*. 11, Nov/Dec, S. 1087-1096
19. Baud O., Boithias C., Lacaze-Masmonteil T., Ville Y., Guibert M., Zupan V., Chabernaud J.L., Andre P., Nordmann P., Frydman R., Dehan M. (1997): Infection maternofoetale disséminée à *Candida albicans* et grande prématurité. [Maternofetal disseminated candidiasis and high-grade prematurity]. *Arch-Pediatr*. Apr; 4/4, S. 331-334
20. Baud O., D'Allest A.M., Lacaze Masmonteil T., Zupan V., Nedelcoux H., Boithias C., Delaveaucoupet J., Dehan M. (1998): The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. *Journal of Pediatrics*. 132/5, S. 813-817
21. Baud O., Ville Y., Zupan V., Boithias C., Lacaze-Masmonteil T., Gabilan J.C., Frydman R., Dehan M. (1998): Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105/1, S. 121-124
22. Blankenberg F.G., Loh N.N., Norbash A.M., Craychee J.A., Spielman D.M., Person B.L., Berg C.A., Enzmann D.R. (1997): Impaired cerebrovascular autoregulation after hypoxic-ischemic injury in extremely low-birth-weight neonates: Detection with power and pulsed wave Doppler US. *Radiology*, 205/2, S. 563-568
23. Blitz R.K., Wachtel R.C., Blackmon L., Berenson Howard J. (1997): Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants in Maryland. *Md. Med. J.*, Jan; 46/1 S. 18-24
24. Boal D.K., Watterberg K.L., Miles S., Gifford K.L. (1995): Optimal cost-effective timing of cranial ultrasound screening in low-birth-weight infants. *Pediatric Radiology*, 25/6, S. 425-428
25. Bos A.F., Martijn A., Okken A., Prechtl H.F. (1998): Quality of general movements in preterm infants with transient periventricular echodensities. *Acta Paediatrica*, Mar., 87/3, S. 328-335
26. Bozynski M.E.A., Nelson M.N., Matalon T.A.S. (1985): Cavitary periventricular leukomalacia: incidence and short-term outcome in infants weighing < 1200 g at birth. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36/6, S. 513-517
27. Bregman J., Farrell E.E. (1992): Neurodevelopmental outcome in infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Clinics in Perinatology*, 19/3 S. 673-694

28. Breningstall G.N., Tubman D.E. (1994):Magnetic resonance imaging in a patient with I-cell disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery (Amsterdam)*, 96/2, S. 161-163
29. Bruzzzone M.G., Inverno M., Grisoli M., Costa A., Anderloni A., Fedrizzi E., Vaghi M.A. (1994): Leucomalacia periventricolare: correlazione tra repertirm e disturbi dello sviluppo cognitivo. (Periventricular leukomalacia evaluation by MRI and cognitive development disorders). *Rivista di Neuroradiologia*, 7/2, S. 248-250
30. Calvert S.A., Hoskins E.M., Fong K.W., Forsyth S.C. (1986): Periventricular leucomalacia. *Ultrasonic Diagnosis and Neurological Outcome. Acta Paediatrica Scandinavica*, 75, S. 489-496
31. Calvert, S.A., Hoskins E.M., Fong K.W., Forsyth S.C. (1987): Etioligical factors associated with the development of periventricular leucomalacia *Acta Paediatrica Scandinavica*, März, 76/2, S. 254-259
32. Caraballo R., Cersosimo R., Intruvini S., Pociеча J., Fejerman N. (1997): Síndrome De West En Pacientes Con Parálisis Cerebral Y Leucomalacia Periventricular: Buena Respuesta Al Tratamiento (West's syndrome in patient's with cerebral paralysis and periventricular leucomalacia: Good response to treatment). *Revista de Neurologia*, 25/145, S. 1362-1364
33. Casteels I., Demaerel P., Spileers W., Lagae L. Missotten L. Casaer P. (1997): Cortical visual impairment following perinatal hypoxia: Clinicoradiologic correlation using magnetic resonance imaging. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 34/5, S. 297-305
34. Cavazutti M., Duffy T.E. (1982): Regulation of local cerebral blood flow in normal and hypoxic newborn dogs. *Annals of Neurology*, 11, S. 247-257
35. Cervós-Navarro J., Ferszt R. (1989): *Klinische Neuropathologie*. Thieme, Stuttgart, New York
36. Chan F.Y., Pun T.C., Lam P., Lam C., Lee C.P., Lam Y.H. (1996): Fetal cerebral Doppler studies as a predictor of perinatal outcome and subsequent neurologic handicap. *Obstetrics and Gynecology*, Jun., 87/6, S. 981-988
37. Chao C.C., Hu S., Peterson P.K. (1995): Glia, cytokines, and neurotoxicity. *Critical-Reviews-in-Neurobiology*, 9/2/3 S. 189-205
38. Cincotta R., Oldham J., Sampson A. (1996): Antepartum and postpartum complications of twin-twin transfusion. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology (Melbourne)*, Aug., 36/3, S. 303-308
39. Cioni G., Bartalena L., Biagioni E., Boldrini A., Canapicchi R. (1992): Neuroimaging and functional outcome of neonatal leukomalacia. *Behavioural Brain Research (Amsterdam)*, 49/1 S. 7-19
40. Cioni G., Fazzi B., Coluccini M., Bartalena L., Boldrini A., Van Hof Van Duin J. (1997): Cerebral visual impairment in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Pediatric Neurology*, 17/4, S. 331-338
41. Clark R.H., Dykes F.D., Bachman T.E., Ashurst J.T. (1996): Intraventricular hemorrhage and high-frequency ventilation: A meta- analysis of prospective clinical trials *Pediatrics*, 98/6,S. 1058-1061
42. Cohen H.L., Sloves J.H., Laungani S., Glass L., De Marinis P. (1994): Neurosonographic findings in full-term infants born to maternal cocaine abusers: Visualization of subependymal and periventricular cysts. *Journal of Clinical Ultrasound (New York)*, 22/5, S. 327-333

43. Coley B.D., Hogan M.J. (1997): Cystic periventricular leukomalacia of the corpus callosum. *Pediatric Radiology*, 27/7, S. 583-585
44. Connell J., Oozer R., Regev R., De Vries L.S., Dubowitz D.M.S., Dubowitz V. (1987): Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leukomalacia. *Archives of Disease in Childhood*, 62, 1987, S. 1019-1024
45. Cusmai R., Ricci S., Pinard J.M., Plouin P., Fariello G., Dulac O., Genton P., Portera Sanchez A., Benninger C. K. (1993): West syndrome due to perinatal insults. *Epilepsia*, 34/4, S. 738-742
46. Dammann O., Leviton A., (1997): Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatric Research*, Jul., 42/1, S. 1-8
47. De Koning T.J., Gooskens R., Veenhoven R., Meijboom E.J., Jansen G.H., Lasjaunias P., De Vries L. S. (1997): Arteriovenous malformation of the vein of Galen in three neonates. Emphasis on associated early ischaemic brain damage. *European Journal of Pediatrics*. 156/3 S. 228-229
48. De Reuck J. (1971): The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *European Neurology*, 5, S. 321-334
49. De Vries L.S., Eken P., Groenendaal F., Van Haastert I.C., Meiners L.C. (1993): Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 24/5 S. 263-268
50. De Vries L.S., Connell J.A., Dubowitz L.M.S., Oozeer R.C., Dubowitz V. (1987): Neurological, Electrophysiological and MRI Abnormalities in Infants with Extensive Cystic Leukomalacia. *Neuropediatrics*, 18, S. 61-66
51. De Vries L.S., Eken P., Dubowitz L.M.S. (1992): The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behavioural Brain Research (Amsterdam)*, 49/1 S.1-6
52. De Vries L.S., Eken P., Groenendaal F., van Haastert I.C., Meiners L.C. (1993): Correlation between the Degree of Periventricular Leukomalacia diagnosed Using Cranial Ultrasound and MRI Later in Infancy in Children with Cerebral Palsy. *Neuropediatrics*, 24, S. 263-268
53. De Vries L.S., Eken P., Pierrat V., Daniels H., Casaer P. (1992): Prediction of neurodevelopmental outcome in the preterm infant. Short latency cortical somatosensory evoked potentials compared with cranial ultrasound. *Archives of Disease in Childhood (London)*, 67/10 SUPPL. S. 1177-1181
54. De Vries L.S., Regev R., Dubowitz L.M. (1986): Late onset cystic leukomalacia. *Archives of Disease in Childhood (London)*, Mar., 61/3, S. 298-299
55. Deeg K.H., Paul J., Rupprecht T., Harms D., Mang C. (1988): Gepulste dopplersonographische Bestimmung absoluter Flußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri anterior bei Säuglingen mit Hydrozephalus im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 136, S. 85-94
56. Deguchi K., Mizuguchi M., Takashima S. (1996): Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor alpha in neonatal leukomalacia. *Pediatric Neurology*, Jan., 14/1, S. 13-16
57. Deguchi K., Oguchi K., Takashima S. (1997): Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatric-Neurology*, 16/4 S. 296-300
58. De Vries L.S., Eken P., Dubowitz L.M.S. (1992a): The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behavioural Brain Research*, 49/1 (1-6)

59. De Vries L.S., Eken P., Pierrat V., Daniels H., Casaer P. (1992b): Prediction of neurodevelopmental outcome in the preterm infant: Short latency cortical somatosensory evoked potentials compared with cranial ultrasound. *Archives of Disease in Childhood*, 67/10 Supplement, S. 1177-1181
60. Donn S.M., Bowerman R.A. (1986): Association of Paroxysmal supraventricular Tachycardia and Periventriculär Leukomalacia. *American Journal of Perinatology*; 3 Nr. 1, Jan, S. 50-52
61. Dusick A.M., Covert R.F., Schreiber M.D., Yee G.T., Browne S.P., Moore C.M., Tebbett I.R. (1993): Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics*, 122/3 S. 438-445
62. Eken, P., de Vries, L.S., (1995): Haemorrhagic-ischemic lesions of the neonatal brain: correlation between cerebral visual impairment, neurodevelopmental outcome and MRI in infancy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, Jan, 37/1, S. 41-55
63. Eken P., de Vries L.S., van Nieuwenhuizen O., Schalij-Delfos N.E., Reits D, Spekreijse H. (1996): Early predictors of cerebral visual impairment in infants with cystic leukomalacia. *Neuropediatrics*, Feb, 27/1, S. 16-25
64. Ekert P.G., Keenan N.K., Whyte H.E., Boulton J., Taylor M.J. (1997): Visual evoked potentials for prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Biology of the Neonate*, 71/3 S. 148-155
65. Ekert P.G., Taylor M.J., Keenan N.K., Boulton J.E., Whyte H.E. (1997): Early somatosensory evoked potentials in preterm infants: Their prognostic utility. *Biology of the Neonate*, 71/2, S. 83-91
66. Faix R.G., Donn S.M. (1985): Association of Septic Shock Caused by Early-Onset Group B Streptococcal Sepsis and Periventricular Leukomalacia in the Preterm Infant. *Pediatrics*, Sep, 76/3, S. 415-419
67. Fawer, C. L.; Calame, A., Perents e., Anderegg A. (1985): Periventricular leukomalacia: a correlation Study between real time ultrasound and autopsy findings. *Periventricular leukomalacia in the neonate. Neuroradiology*, 27/4, S. 292-300
68. Fawer, C. L.; Diebold, P., Calame, A. (1987): Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*, 62, S. 30-36
69. Fazzi E., Orcesi S., Caffi L., Ometto A. Rondini G., Telesca C., Lanzi G. (1994): Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*, 25/3, S. 134-139
70. Fedrizzi E., Inverno M., Bruzzone M.G., Botteon G., Saletti V., Farinotti M. (1996): MRI features of cerebral lesions and cognitive functions in preterm spastic diplegic children. *Pediatric-Neurology*, 15/3, S. 207-212
71. Feldman H.M., Evans J.L., Brown R.E., Wareham N.L. (1992): Early language and communicative abilities (CA) of children with periventricular leukomalacia. *American Journal of Mental Retardation (Washington DC)*, 97/2, S. 222-234
72. FineSmith R.B., Roche K., Yellin P.B., Walsh K.K., Shen C., Zeglis M., Kahn A., Fish I. (1997): Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. *American-Journal-of-Perinatology*, 14/5, S. 303-307

73. Fujimoto S., Togari H., Yamaguchi N., Mizutani F., Suzuki S., Sobajima H (1994): Hypocarbia and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Archives of Disease in Childhood* (London), 71/3 Supplement, S. F107-F110
74. Fujimoto S., Yamaguchi N., Togari H., Wada Y., Yokochi K. (1994): Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low-birth-weight infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 83/4, S. 397-401
75. Gedik Y., Erduran E., Aslan Y., Soyluf H., Mocan H., Demirci A. (1993): Le syndrome de aicardi: un exemple variant avec nouvelles donnees cliniques. (Aicardi syndrome: A variant example with new clinical findings). *Genetic Counseling* (Geneva), 4/4, S. 281-283
76. Gibbs J.M., Weindling A.M. (1994): Neonatal intracranial lesions following placental abruption. *European Journal of Pediatrics*, 153/3 S. 195-197
77. Gilles F.H., Leviton A., Dooling E.C. (1983): *The developing Human Brain. Growth and Epidemiologic Neuropathology*, PSG Inc., Boston, Bristol, London.
78. Gilles F.H., Murphy M.S. (1969): Perinatal telencephalic Leucoencephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 32, S. 404-413
79. Goetz M.C., Gretebeck R.J., Oh K.S., Shaffer D., Hermansen M.C. (1995): Incidence, timing, and follow-up of periventricular leukomalacia. *American Journal of Perinatology*, Sep, 12/5, S. 325-327
80. Goplerud J.M., Delivoria-Papadopoulos M. (1993): Nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy following asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 20/2, S. 345-367
81. Gould J.S., Howard S., Hope P.L., Reynolds O.S. (1987): Periventricular Intraparenchymal Cerebral Haemorrhage in Preterm Infants: The Role of Venous Infarction. *Journal of Pathology*, 151, S. 197-202
82. Graham M., Levene M.I., Trounce J.Q., Rutter N. (1987): Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: prospective ultrasound study. *LANCET*, Sep 12, 2/8559, S. 593-596
83. Gray P. H., Tudehope D.I., Masel J. (1992): Cystic encephalomalacia and intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatric Radiology*, 22/7, S. 529-532
84. Greisen G. (1986): Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 75, S. 43-51
85. Gressens P., Marret S., Martin J.L., Laquerriere A., Lombet A., Evrard P. (1998): Regulation of neuroprotective action of vasoactive intestinal peptide in the murine developing brain by protein kinase C and mitogen-activated protein kinase cascades: in vivo and in vitro studies. *Journal of Neurochemistry* (New York), Jun, 70/6, S. 2574-2584
86. Groome L.J., Goldenberg R.L., Cliver S.P., Davis R.O., Copper R.L. (1992): Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; Oct, 167/4/1, S. 873-879
87. Harris C.M., Shawkat F., Russell-Eggitt I., Wilson J., Taylor D. (1996): Intermittent horizontal saccade failure ('ocular motor apraxia') in children. *British Journal of Ophthalmology* (London), Feb, 80/2, S. 151-158
88. Hashimoto K. (1996): [Diagnosis and prognosis of periventricular leukomalacia] *No-To-Hattatsu*, Mar, 28/2, S. 130-134

89. Hayakawa F., Okumura A., Natsume J., Kuno K., Watanabe K. (1994): The prognostic value of neonatal cranial ultrasonography in infants with periventricular leukomalacia. *No-To-Hattatsu*, 26/4, S. 313-317
90. Hayakawa K., Kanda T., Hashimoto K., Okuno Y., Yamori Y. (1997): MR of spastic tetraplegia. *American Journal of Neuroradiology*, 18/2, S. 247-253
91. Hayakawa K., Kanda T., Hashimoto K., Okuno Y., Yamori Y., Yuge M., Ando R., Ozaki N., Tamamoto A. (1996): MR imaging of spastic diplegia. The importance of corpus callosum. *Acta Radiologica (Copenhagen)*, Sep, 37/5, S. 830-836
92. Hesser U., Katz-Salamon M., Mortensson W., Flodmark O., Forssberg H. (1997): Diagnosis of intracranial lesions in very-low-birthweight infants by ultrasound: incidence and association with potential risk factors. *Acta Paediatrica, Supplement (Oslo)*. Apr, 419, S. 16-26
93. Higuchi Y., Maihara T., Hattori H., Furusho K., Okazawa H., Ishizu K., Yonekura Y. (1997): [(18)F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography findings in preterm infants with severe periventricular leukomalacia and hypsarrhythmia. *European-Journal-of-Pediatrics*, 156/3, S. 236-238
94. Hirsch, W.; Hetschko, H.; Jess, S. (1994): Sonomorphologische Veränderung bei Periventrikulärer Leukomalazie. *Klinische Pädiatrie*, Sep, 206/5, S. 377-380
95. Hollwich, Fritz (1988): *Augenheilkunde: ein kurzgefaßtes Lehrbuch*. 11. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York
96. Hsu N., Hung K.L., Tsai M.L., Wu C.H., Kua K.E. (1996): The association of periventricular echodensity with cerebral palsy in preterm infants. *Chung-Hua-Min-Kuo-Hsiao-Erh-Ko-I-Hsueh-Hui-Tsa-Chih*, Nov-Dec, 37/6 S. 433-438
97. Hurum J., Finne P.H., Skullerud K., Stake G. (1996): Ultrasonografi og neuropatologiske funn hos premature barn. [Ultrasonography and neuropathological findings in premature infants]. *Tidskrift for den Morske Laegeforening (Oslo)*, Nov 30, 116/29, S. 3470-3473
98. Ibara S., Ikenoue T., Sameshima H., Asano H., Maruyama H., Tokunaga S., Maeda T., Maruyama Y., Nakata T., Matsuda Y., Hatae M., Kuraya K., Nakamura T. (1996): [The perinatal risk factors and periventricular leukomalacia (PVL) in premature infants--relationship between fetal heart rate decelerations and PVL]. *No-To-Hattatsu*, Mar, 28/2, S. 135-137
99. Iida K., Takashima S., Takeuchi Y., Ohno T., Ueda K. (1993): Neuropathologic study of newborns with prenatal onset leukomalacia. *Pediatric Neurology*, Jan, 9/1, S. 45-48
100. Iida K., Takashima S., Ueda K. (1995): Immunohistochemical study of myelination and oligodendrocyte in infants with periventricular leukomalacia. *Pediatric Neurology*, 13/4, S. 296-304
101. Ikonen R.S., Kuusinen E.J., Janas M.O., Koivikko M.J., Sorto A.E. (1988): Possible etiological Factors in extensive Periventrikular Leukomalacia of preterm Infants, *Acta Paediatrica Scandinavica*, 77, S. 489-495
102. Ipata A.E., Cioni G., Boldrini A., Bottai P., Van Hof Van Duin J. (1992): Visual acuity of low- and high-risk neonates and acuity development during the first year. *Behavioural Brain Research (Amsterdam)*, 49/1, S. 107-114
103. Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S., Kasper D.L. (1995): *Harrisons Innere Medizin*. 13. Aufl. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, Oxford

- 104.Ito T., Kadowaki K., Takahashi H., Nagata N., Makio A., Terakawa N. (1997): Clinical features of and cardiocotographic findings for premature infants with antenatal periventricular leukomalacia. *Early Human Development*, 47/2, S. 195-201
- 105.Jacobson L., Hellstrom A., Flodmark O. (1997): Large cups in normal-sized optic discs: A variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. *Archives of Ophthalmology*, 115/10, S.1263-1269
- 106.Jaw T.S., Jong Y.J., Sheu R.S., Liu G.C., Chou M.S., Yang R.C. (1998): Etiology, timing of insult, and neuropathology of cerebral palsy evaluated with magnetic resonance imaging. *Journal of the Formosan Medical Association*, 97/4, S. 239-246
- 107.Johnston M.V. (1995): Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain. *Brain and Development*, Sep-Oct, 17/5, S. 301-306
- 108.Jong D.L., Dong I.K., Young H.R., Geum J.W., Chang I.P., Dong G.K. (1998): Technetium-99m-ECD brain SPECT in cerebral palsy: Comparison with MRI. *Journal of Nuclear Medicine*, 39/4, S. 619-623
- 109.Jorch, G. (1993): Periventrikuläre Leukomalazie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 141/7, S. 567-572
- 110.Juurlink B.H.J. (1997): Response of glial cells to ischemia: Roles of reactive oxygen species and glutathione. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21/2, S. 151-166
- 111.Keeney S.E., Adcock E.W., McArdle C.B. (1991): Prospective Observations of 100 High-Risk Neonates by High-Field (1.5 Tesla) Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System. II. Lesions Associated with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*, Apr, 87/4, S. 431-438
- 112.Kennedy C., Grave G.D, Jehle J.W., Sokoloff L. (1970): Blood flow to white matter during maturation of the brain. *Neurology*, 20, S. 613-618
- 113.Kennedy C., Grave G.D, Jehle J.W., Sokoloff L. (1970): Changes in blood flow in the component structures of the dog brain during postnatal maturation. *Journal of Neurochemistry*, 19, S. 2423-2433
- 114.Kennedy C., Sakaruda O., Shinohara M., Miyaoha M., Sokoloff L. (1970): A comparison of the rates of local cerebral glucose utilization in newborn pubescent monkeys. *Annals of Neurology*, 6, S. 176
- 115.Keszler M., Modanlou H.D., Brudno D.S., Clark F.I., Cohen R.S., Ryan R.M. Kaneta M.K., Davis J.M. (1997): Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 100/4, S. 593-599
- 116.Kinney H.C., Armstrong D.D. (1997): Perinatal Neuropathology. In: Grennfield's Neuropathology. Graham DI, Lantos PL (Hrsg.), 6. Auflage, Arnold, London, New York, S. 535-599
- 117.Kinney H.C., Karthigasan J., Borenshteyn N.I., Flax J.D., Kirschner D.A. (1994): Myelination in the developing human brain: Biochemical correlates. *Neurochem-Res*, 19/8, S. 983-996
- 118.Konrad D., Amato M. (1992): Neurosonographische Befunde von Frühgeborenen und Frühmangelgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. *Klinische Pädiatrie*, 204/5, S. 362-367

- 119.Krämer G. (1989): Farbatlanten der Medizin (The Ciba Collection of Medical Illustrations). Band 6 Nervensystem II Klinische Neurologie (Konzept und Illustration von Frank H. Netter). Thieme, Stuttgart, New York
- 120.Krageloh-Mann I., Hagberg B., Petersen D., Riethmuller J., Gut E., Michaelis R. (1992): Bilateral spastic cerebral palsy - Pathogenetic aspects from MRI. *Neuropediatrics*, 23/1, S. 46-48
- 121.Krageloh-Mann I., Petersen D., Hagberg G., Vollmer B., Hagberg B., Michaelis R. (1995): Bilateral spastic cerebral palsy - MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37/5, S. 379-397
- 122.Kuban K.C.K., Gilles F.H. (1985): Human Telencephalic Angiogenesis. *Annals of Neurology*, 17/6, S. 431-439
- 123.Kubota M., Matsuda F., Hashizume M., Nakamura T., Nishida A. (1996): Periventricular leukomalacia associated with hypocarbia. *Acta Paediatrica Japonica* (Victoria), Feb, 38/1, S. 57-60
- 124.Kuenzle Ch., Baenziger O., Martin E., Thun-Hohenstein L., Steinlin M., Good M., Fanconi S., Boltshauser E., Largo R. H. (1994): Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. *Neuropediatrics*, 25/4, S. 191-200
- 125.Lanzi G., Fazzi E., Uggetti C., Cavallini A., Danova S., Egitto M.G., Ferrari-Ginevra O., Salati R., Bianchi P.E. (1998): Cerebral visual impairment in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*, 29/3, S. 145-150
- 126.Largo, R.H. (1991): Frühkindliche Zerebralparese: Epidemiologische und klinische Aspekte. *Deutsches Ärzteblatt*, 06.06.91, 88/23, S. B1354-B1360
- 127.Larroche J.C., Aubry M.C., Narcy F. (1992): Intrauterine brain damage in nonimmune hydrops fetalis. *Biology of the Neonate*, 61/5, S. 273-280
- 128.Levene M.I. (1990): Cerebral ultrasound and neurological impairment: telling the future. *Archives of Disease in Childhood*, 65, S. 469-471
- 129.Leviton A., Gilles F.H. (1983): Classification of the perinatal telencephalic Leukoencephalopathies (Chapter 18). In: *The Developing Human Brain. Growth and Epidemiologic Neuropathology*. F.H. Gilles, A. Leviton, E.C. Dooling (Hrsg.), PSG Inc., Boston, Bristol, London.
- 130.Leviton, A., Gilles, F.H. (1984): Acquired perinatal leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*, 16, S. 1-8
- 131.Leviton A. (1993): Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Developmental Medicine and Child Neurology*, Jun, 35/6, S. 553-558
- 132.Lipkin P.H. (1993): Early identification of developmental problems in the preterm infant. *Children's Hospital Quarterly*, 5/4, S. 187-192
- 133.Little W.J. (1843): Course of Lectures on the Deformities of the Human Frame: Lecture VIII. *Lancet*, 1, S. 318-322
- 134.Locci M., Nazzaro G., De Placido G., Montemagno U. (1996): Regional response to hypoxemia and hypercapnia in the fetal human brain: Doppler study of different tracts of the middle cerebral artery. *Journal of Maternal Fetal Investigation*, 6/4, S. 214-218
- 135.Luna B., Dobson V., Scher M.S., Guthrie R.D. (1995): Grating acuity and visual field development in infants following perinatal asphyxia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37/4, S. 330-344

- 136.Marret S., Parain D., Jeannot E., Eurin D., Fessard C. (1992): Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn: A five year prospective study. *Archives of Disease in Childhood* (London), 67/7, S. 948-951
- 137.Mays J., Verma U., Klein S., Tejani N. (1995): Acute appendicitis in pregnancy and the occurrence of major intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. *Obstetrics-and-Gynecology*, 86/4/II Supplement, S. 650-652
- 138.Meng S.Z., Arai Y., Deguchi K., Takashima S. (1997): Early detection of axonal and neuronal lesions in prenatal-onset periventricular leukomalacia. *Brain and Development*, 19/7, S. 480-484
- 139.Menke J., Michel E., Rabe H., Bresser B.W., Grohs B., Schmitt R.M., Jorch G. (1993): Simultaneous influence of blood pressure, pCO₂ and pO₂ on cerebral flow velocity in preterm infants less than 33 weeks' Gestation. *Pediatric Research*, Aug 34/2, S. 173-177
- 140.Miall-Allen V.M., De Vries L.S., Whitelaw A.G.L. (1987): Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Archives of Disease in Childhood*, 62, S. 1068-1069
- 141.Millet V., Bartoli J.M., Lacroze V., Raybaud C., Unal D., Girard N. (1998): Predictive significance of magnetic resonance imaging at 4 months of adjusted age in infants after a perinatal neurologic insult. *Biology of the Neonate*, 73/4, S. 207-219
- 142.Mires G.J., Patel N.B., Forsyth J.S., Howie P.W. (1994): Neonatal cerebral Doppler flow velocity waveforms in the pre-term infant with cerebral pathology. *Early Human Development*, 36/3, S. 213-222
- 143.Mito T., Becker L.E., Perlman M., Takashima S. (1993): A neuropathologic analysis of neonatal deaths occurring in a single neonatal unit over a 20-year period. *Pediatric Pathology*, 13/6, S. 773-785
- 144.Miyawaki T., Teshima M., Kajiwarra M. (1997): A case report of prenatal periventricular leukomalacia born to the drug-abused mother. *Acta Neonatologica Japonica*, 33/3, S. 307-311
- 145.Monset-Couchard M., De-Bethmann O., Kastler B., Relier J.P. (1992): Devenir a moyen et long terme des nouveau-nés atteints de leucomalacies periventriculaires (53 cas) [Mid-term and long-term outcome in neonates with periventricular leukomalacias (53 cases)]. *Pediatric France*, 47/5, S. 391-397
- 146.Moody D.M., Bell M.A., Challa V.R. (1990): Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: An anatomic Study. *American Journal of Neuroradiology*, 11, S. 431-439
- 147.Mühler E., Kotlarek F. (1987): Hypoxic Ischaemic Encephalopathy: Correlation between Ultrasound and Computed Tomography. *Klinische Pädiatrie*, 199, S. 336-342
- 148.Myers R.E., deCourten-Myers G.M. (1985): Metabolic principles of patterns brain injury. In: *Risks of Labour*. Crawford J.W. (Hrsg.), John Wiley, New York, S. 119-146
- 149.Nakamura Y., Okudera T., Hashimoto T. (1994): Vascular Architecture in White matter of Neonates: Its Relationship to Periventricular Leucomalacia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, Nov, 53/6, S. 582-589
- 150.Nelson M.D., Gonzalez-Gomez I., Gilles F.H. (1991): The search for Human Telencephalic Ventrifugal Arteries. *American Journal of Neuroradiology*, 12, Mar/Apr, S. 215-222

151. Neonatologische Arbeitsgemeinschaft bei der Ärztekammer Westfalen Lippe (1992): Neonatalstatistik 1991
152. Nourse C.B., Steer P.A. (1997): Perinatal outcome following conservative management of mid-trimester pre-labour rupture of the membranes. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 33/2, S. 125-130
153. Nwaesei C.G., Allen A.C., Vincer M.J., Brown S.J., Stinson D.A., Evans J.R., Byrne J.M. (1988): Effect of timing of cerebral ultrasonography on the prediction of later developmental outcome in high-risk preterm infants. *Journal of Pediatrics*, 112, S. 970-975
154. Nwaesi C.G., Pape K.E., Martin D.J., Becker L.E., Fitz C.F. (1984): Periventricular infarction diagnosed by ultrasound: A postmortem correlation. *The Journal of Pediatrics*, 105, S. 106-110
155. Nzeh D.A., Ajayi O.A. (1997): Sonographic diagnosis of intracranial hemorrhage and periventricular leukomalacia in premature African neonates. *European Journal of Radiology*, 26/1, S. 77-82
156. Ogawa Y., Miyasaka K., Kawano T., Imura S., Inukai K., Okuyama K., Oguchi K., Togari H., Nishida H., Mishina J. (1993): A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Human Development*, 32/1, S. 1-10
157. Oka A., Belliveau M.J., Rosenberg P.A., Volpe J.J. (1993): Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: Pharmacology, mechanisms, and prevention. *Journal of Neuroscience (New York)*, 13/4, S. 1441-1453
158. Okumura A., Hayakawa F., Kato T., Kuno K., Watanabe K. (1997): MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. I: Correlation with gestational age at birth. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39/6, S. 363-368
159. Okumura A., Hayakawa F., Kuno K., Watanabe K. (1996): Periventricular leukomalacia and West syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. Jan, 38/1, S. 13-18
160. Orlandi B., Cerbo R., Migliori O., Bielli E., Alagia M.G., Bozzao A., Gallucci M., Lupattelli L. (1994): Valutazione clinico-neuroradiologica della leucomalacia periventricolare. considerazioni fisiopatologiche su presentazioni tipiche e atipiche (Clinico-neuroradiological evaluation of periventricular leukomalacia. Physiopathological considerations on usual and unusual cases). *Rivista di Neuroradiologia*, 7/2, S. 250-251
161. Perlman J.M., Risser R., Broyles R.S. (1996): Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics*, Jun, 97/6 Pt 1, S. 822-827
162. Perlman J.M., Risser R.R. (1998): Relationship of uric acid concentrations and severe intraventricular hemorrhage/leukomalacia in the premature infant. *Journal of Pediatrics*, 132/3 I, S. 436-439
163. Pidcock F.S., Graziani L.J., Stanley C., Mitchel D.G., Merton D. (1990): Neurosonographic features of Periventricular Echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, Mar, 116/3, S. 417-422
164. Pierrat V., Eken P., de-Vries L.S. (1997): The predictive value of cranial ultrasound and of somatosensory evoked potentials after nerve stimulation for

- adverse neurological outcome in preterm infants. *Developmental Medicine and Child Neurology*, Jun; 39/6, S. 398-403
165. Pierrat V., Eken P., Duquennoy C., Rousseau S., de-Vries L.S. (1993): Prognostic value of early somatosensory evoked potentials in neonates with cystic leukomalacia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 35/8, S. 683-690
 166. Pike M.G., Holmstrom G., De-Vries L.S., Pennock J.M., Drew K. J., Sonksen P.M., Dubowitz L.M.S. (1994): Patterns of visual impairment associated with lesions of the preterm infant brain. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36/10, S. 849-862
 167. Prechtl H.F.R. (1990): Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Human Development*, 23, S. 151-158
 168. Pryds O. (1991): Control of cerebral circulation in the high risk neonate. *Annals of Neurology*, 30, S. 321-329
 169. Rademaker K.J., De-Vries L.S., Barth P.G. (1993): Subependymal pseudocysts: Ultrasound diagnosis and findings at follow-up. *Acta Paediatrica, -International Journal of Paediatrics*, 82/4, S. 394-399
 170. Regev R., Dolfin T., Ben-Nun Y., Herzog L. (1995): Survival rate and 2 year outcome in very low birthweight infants. *Israel Journal of Medical Sciences*, 31/5, S. 309-313
 171. Rettwitz-Volk W., Fiedler A., Horn M. (1993): Intrauterine tachycardia and periventricular leukomalacia. *American Journal of Perinatology*, 10/3, S. 212-214
 172. Rogers B., Msall M., Owens T., Guernsey K., Brody A., Buck G., Hudak M. (1994): Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *Journal of Pediatrics*, 125/1, S. 1-8
 173. Rorke L.B. (1992): Perinatal brain damage In: Grennfield's Neuropathology. Adams J.H., Duchem L.W. (Hrsg.), 5. Auflage, Arnold, London, New York, S. 639-708
 174. Rushton D.I., Preston P.R., Durbin G.M. (1985): Structure and evolution of echo dense lesions in the neonatal brain. *Archives of Disease in Childhood*, 60, S. 798-808
 175. Russell G.A.B., Jeffers G., Cooke R.W.I. (1992): Plasma hypoxanthine: A marker for hypoxic-ischaemic induced periventricular leucomalacia? *Archives of Disease in Childhood (London)*, 67/4 SUPPL., S. 388-392
 176. Saliba E., Autret E., Nasr C., Suc A.L., Laugier J. (1992): Perinatal pharmacology and cerebral blood flow. *Biology of the Neonate*, 62/4, S. 252-257
 177. Sann L., Simonnet C. (1985): Données recentes sur la circulation cerebrale et le metabolisme du cerveau du nouveau-né. [Recent data on cerebral circulation and metabolism of the brain in newborn infants]. *Presse Med (France)*, Jul 6, 14/27, S. 1465-1469
 178. Schatz J., Craft S., Koby M., Park T.S. (1997): Associative learning in children with perinatal brain injury. *J-Int-Neuropsychol-Soc*, Nov, 3/6, S. 521-527
 179. Scher M.S. (1994): Neonatal encephalopathies as classified by EEG-sleep criteria: severity and timing based on clinical / Pathological correlations. *Pediatric Neurology*, Okt, 11/3, S. 189-200
 180. Scherjon S.A., Smolders-DeHaas H., Oosting H., Kok J.H., Zondervan H.A. (1994): Neonatal cerebral circualtion in relation to neurosonography and

- neurological outcome: a pulsed Doppler study. *Neuropediatrics*, Aug, 25/4, S. 208-213
181. Schiebler T.H., Schmidt W. (1987): *Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen*. Springer Verlag, 4. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York
 182. Schlote, W. (1983): Entwicklung des Nervensystems. In: *Spezielle Pathologie des Nervensystem II*, Band 13/II. W. Doerr und G. Seifert (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
 183. Schlote W., Riede U.N. (1989): Nervensystem. In: *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Riede U.N., Schäfer H.-E., Wehner H. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, New York, S. 935-1012
 184. Schouman-Claeys E., Henry-Feugeas M.C., Roset F., Larroche J.C., Hassine D., Sadik J.C., Frija G., Gabilan J.C. (1993): Periventricular leukomalacia: Correlation between MR imaging and autopsy findings during the first 2 months of life. *Radiology*, 189/1, S. 59-64
 185. Sheldon R.A., Chuai J., Ferriero D.M. (1996): A rat model for hypoxic-ischemic brain damage in very premature infants. *Biology of the Neonate*, 69/5, S. 327-341
 186. Siegel M.J., Herman T.E. (1993): Special Imaging Case Book. *Journal of Perinatology*, May, 13/3, S. 242-244
 187. Sinha S.K., Sims D.G., Davies J.M., Chiswick M.L. (1985): Relation between periventricular Haemorrhage and Ischaemic Brain Lesions diagnosed by Ultrasound in very pre-term infants. *Lancet*, Nov 23, S. 1154-1156
 188. Skranes J.S., Nilsen G., Smevik O., Vik T., Rinck P., Brubakk A.M. (1992): Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) of very low birth weight infants at one year of corrected age. *Pediatric Radiology*, 22/6, S. 406-409
 189. Skranes J.S., Vik T., Nilsen G., Smevik O., Andersson H.W., Rinck P., Brubakk A.M. (1993): Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) and mental and motor function of very low birth weight infants at one year of corrected age. *Neuropediatrics*, 24/5, S. 256-262
 190. Skranes J.S., Vik T., Nilsen G., Smevik O., Andersson H.W., Brubakk A.M. (1997): Cerebral magnetic resonance imaging and mental and motor function of very low birth weight children at six years of age. *Neuropediatrics*, Jun, 28/3, S. 149-54
 191. Skranes J., Vik T., Nilsen G., Smevik O., Andersson H.W., Brubakk A.M. (1998a): Can cerebral MRI at age 1 year predict motor and intellectual outcomes in very-low-birthweight children? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 40/4, S. 256-262
 192. Skranes J.S., Nilsen G., Smevik O., Vik T., Brubakk A.M. (1998b): Cerebral MRI of very low birth weight children at 6 years of age compared with the findings at 1 year. *Pediatric Radiology*, 28/6, S. 471-475
 193. Spinillo A., Capuzzo E., Stronati M., Ometto A., Orcesi S., Fazzi E. (1995): Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Nov, 102/11, S. 882-887
 194. Spinillo A., Fazzi E., Stronati M., Ometto A., Iasci A., Guaschino S. (1993): Severity of abruptio placentae and neurodevelopmental outcome in low birth weight infants. *Early Human Development*, 35/1, S. 45-54
 195. Staneva K.N., Bartolomaeus G., Plath C., Muller M., Uhlemann M., Terpe R. (1997): Sonographische und klinische Untersuchungen zur Periventrikulären

- Leukomalazie bei Risikoneugeborenen. I. Neurosonographische Untersuchungsergebnisse. Zentralblatt für Gynäkologie, 119/2, S. 75-81
- 196.Staneva K.N., Muller M., Plath C., Bartolomaeus G., Uhlemann M. (1997): Sonographische und klinische Untersuchungen zur Periventrikulären Leukomalazie bei Risikoneugeborenen. II. Perinatale Risikofaktoren. Zentralblatt für Gynäkologie, 119/3, S. 100-105
 - 197.Steinlin M., Good M., Martin E., Banziger O., Largo R.H., Boltshauser B (1993): Congenital hemiplegia: Morphology of cerebral lesions and pathogenic aspects from MRI. Neuropediatrics, 24/4, S. 224-229
 - 198.Stephen A.B., Gan X., Li Y., Rosenberg P.A., Volpe J.J. (1998): Maturation-Dependent Vulnerability of Oligodendrocytes to Oxidative Stress-Induced Death Caused by Glutathione Depletion. The Journal of Neuroscience, August 15, 18/16, S. 6241-6253
 - 199.Sugie H., Sugie Y., Ito H., Tsurui S., Kawamura H., Yamase H., Ogasawara M., Matsui Y. (1995): A case of paroxysmal tonic upward gaze associated with psychomotor retardation. Developmental Medicine and Child Neurology, Apr, 37/4, S. 362-365
 - 200.Szymonowicz W., Yu V.Y. (1986): Periventricular haemorrhage and leukomalacia in extremely low birthweight infants. Australian Paediatric Journal, Aug, 22/3, S. 207-210
 - 201.Takashima S., Mito T., Ando Y. (1986): Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. Brain and Development, 8, S. 25-30
 - 202.Takashima S., Iida K., Deguchi K. (1995): Periventricular leukomalacia, glial development and myelination. Early-Human-Development, 43/2, S. 177-184
 - 203.The HIFI Study Group (1989): High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. New England Journal of Medicine, Jan, 12/320/2, S. 88-93
 - 204.Triulzi F. (1994): Ruolo della RM nella sindrome anossico-emorragica del neonato. (Role of MRI in hypoxic-hemorrhagic syndrome of the neonate). Rivista di Neuroradiologia, 7/2, S. 163-170
 - 205.Trounce J.Q., Fagan D., Levene M.I. (1988): Intraventricular hämorrhage and periventricular leucomalacia: ultrasound and autopsy correlation. Archives of Disease in Childhood, 63, S. 17-22
 - 206.Trounce J.Q., Rutter N., Levene M.I. (1986): Periventricular leucomalacia and Intraventricular hämorrhage in the preterm neonate. Archives of Disease in Childhood, 61, S. 1196-1202
 - 207.Trounce J.Q., Shaw D.E., Levene M.I., Rutter N. (1988): Clinical Risk Factors and Periventricular Leucomalacia. Archives of Disease in Childhood, 63, S. 17-22
 - 208.Truwit C.L., Barkovich A.J., Koch T.K., Ferriero D.M. (1992): Cerebral palsy: MR findings in 40 patients. American Journal of Neuroradiology, 13/1, S. 67-78
 - 209.Tzogalis D., Fawer C.L., Wong Y., Calame A. (1989): Risk factors associated with the development of peri- intraventricular haemorrhage and periventricular leucomalacia. Helvetia Paediatric Acta, 43/5-6, S. 363-376
 - 210.Van Bogaert P., Baleriaux D., Christophe C., Szliwowski H.B. (1992): MRI of patients with cerebral palsy and normal CT scan. Neuroradiology, 34, S. 52-56
 - 211.Van den Bergh, R. (1969): Centrifugal elements in the vascular patter of the deep intracerebral blood supply. Angiology, 20, S. 88-94

212. Veelken N., Stollhoff K., Claussen M. (1991): Development of very low birth weight infants a regional study of 371 survivors. *European Journal of Pediatrics*, Sep, 150/11, S. 815-820
213. Verma U., Tejani N., Klein S., Reale M.R., Beneck D., Figueroa R., Visintainer P. (1997): Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 176/2, S. 275-281
214. Virchow, R. (1867): Zur pathologischen Anatomie des Gehirns: 1. Congenitale Encephalitis und Myelitis. *Virchow Arch. Path. Anatom.*, 38, S. 129-142
215. Volpe, J.J., Perlman J.M., Herscovitch P., Raichle M.E. (1982): Positron emission tomography in the assessment of regional cerebral blood flow in the newborn. *Annals of Neurology*, 12, S. 255-266
216. Volpe J.J. (1992): Brain injury in the premature infant - Current concepts of pathogenesis and prevention. *Biology of the Neonate*, 62/4, S. 231-242
217. Volpe J.J. (1994): Brain injury in the premature infant - Current concepts. *Preventive Medicine*, 23, S. 638-645
218. Volpe J.J. (1997): Brain injury in the premature infant: Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clinics in Perinatology*, 24/3, S. 567-587
219. Watanabe K. (1998): West syndrome: Etiological and prognostic aspects. *Brain and Development*, 20/1, S. 1-8
220. White B.C., Wiegenstein J.G., Winegar C.D. (1984): Brain Ischemic anoxia. *Journal of the American Medical Association*, 251, S. 1586-1590
221. Wigglesworth J.S., Pape K.E. (1978): An integrated model for hemorrhagic and ischemic lesions in the newborn Brain. *Early Human Development*, 2, S. 179-199
222. Wildin S.R., Anderson A., Woodside M., Swank P., Smith K., Denson S., Landry S. (1995): Prediction of 12-month neurodevelopmental outcome from a 6-month neurologic examination in premature infants. *Clinical Pediatrics*, 34/6 S. 290-299
223. Wilson D.C., McClure G. (1996): Babies born under 1000 g--perinatal outcome. *Ulster Medical Journal (Belfast)*, Nov, 65/2, S. 118-122
224. Wiswell T.E., Graziani L.J., Kornhauser M.S., Cullen J., Merton D.A., McKee L., Spitzer A.R. (1996a): High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics*, 98/6 S. 1035-1043
225. Wiswell T.E., Graziani L.J., Kornhauser M.S., Stanley C., Merton D.A., McKee L., Spitzer A.R. (1996b): Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics*, 98/5, S. 918-924
226. Yokochi K., Aiba K., Horie M.; Kazuhisa I.; Fujimoto S., Kodama M., Kodama K. (1991): Magnetic Resonance Imaging in Children with spastic Diplegia: Correlation with the Severity of their Motor and Mental Abnormality. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 33, S. 18-25
227. Yoon B.H., Romero R., Chong Jai Kim, Ja Nam Koo, Choe G. Hee Chul Syn, Chi J.G. (1997a): High expression of tumor necrosis factor- alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177/2, S. 406-411
228. Yoon B.H., Chong Jai Kim, Romero R., Jong Kwan Jun, Kyo Hoon Park, Seok Tae Choi, Chi J.G. (1997b): Experimentally induced intrauterine infection causes

- fetal brain white matter lesions in rabbits. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177/4, S. 797-802
- 229.Yoon B.H., Romero R., Yang S.H., Jun J.K., Kim I.O., Choi J.H., Syn H.C. (1996): Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. May, 174/5), S. 1433-1440
- 230.Yoshioka H., Goma H., Nioka S., Ochi M., Miyake H., Zaman A., Masumura M., Sawada T., Chance B. (1994): Bilateral carotid artery occlusion causes periventricular leukomalacia in neonatal dogs. *Dev-Brain-Res*, 78/2, S. 273-278
- 231.Young R.S.K., Hernandez M.J., Yagel S.K. (1982): Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in newborn dogs. A possible mechanism of PVL. *Annals of Neurology*, 12, S. 445-448
- 232.Younkin D.P. (1993): Magnetic resonance spectroscopy in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin-Invest-Med*, 16/2, S. 115-121
- 233.Zernikow B., Michel E., Kohlmann G., Steck J., Schmitt R.M., Jorch G. (1994): Cerebral autoregulation of preterm neonates - a non-linear control system? *Archives of Disease in Childhood (London)*, Mai, 70/3 (Spec No), S. 166-173
- 234.Zupan V., Gonzalez P., Lacaze-Masmonteil T., Boithias C., D'Allest A.M., Dehan M., Gabilan J.C. (1996): Leucomalacie periventriculaire: reexamen des facteurs de risque. (Periventricular leukomalacia: Risk factors revisited). *Developmental-Medicine-and-Child-Neurology*, 38/12, S. 1061-1067

14 Anhang

ausführliche Befunderhebung

14.1 Andreas A. NI: 5617

14.1.1 Allgemeine Daten

Alter: 1 Monat und 12 Tage (42 Tage); Körperlänge: 49 cm; Körpergewicht: 2640 g.
Keine Angaben zur Dauer der Schwangerschaft.

Angaben des behandelnden Arztes: Vitium cordis; Krampfanfälle rechts. Im EEG linksseitiger Fokus

14.1.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie:

Herz: Vitium cordis connatum: Atresie der Mitralklappe; Ventrikelseptumdefekt; hypoplastischer linker Ventrikel; Praeductale Isthmusstenose; Offener Ductus Botalli; Offenes Foramen ovale; Hochgradige Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels

Lunge und Mediastinum: Multiple kleinfleckige Blutaspirationen der Lungen

Abdomen: Blutstauung der Leber , Milz und Nieren; Nebennieren 4,5 g

Harnwege: ohne pathologischen Befund.

14.1.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Hyperämie der weichen Hirnhäute. Zeichen gesteigerten Hirndruckes. Abgeschlossene Windungsbildung. Starke Blutstauung in den pialen Gefäßen; kleine frische Subarachnoidalblutung. Links parietal zwischen dem 1. und 2. Parietalläppchen-Diffuse sulzige Verdickung der weichen Häute. In allen Schnitthöhen erkennbare fleckige weißliche und graue Herdchen, mit dem bloßen Auge gerade sichtbar. Außerdem streifenförmige im Mark feine frische Blutungen und stippchenförmige (eine etwa 5 mm i.D. große Blutung in der Sehstrahlung rechts). Die Markherdchen und Blutungen sind besonders neben den Seitenventrikeln lokalisiert.

Mikroskopisch: Zahlreiche, relativ große Nekroseherde in Nähe des Ventrikelsystem im Mark in unterschiedlichen Stadien. Im Cortex perizelluläres und perivaskuläres Ödem. - Ependymdefekte und versenkte Ependymschläuche. Blutstauung in den intrazerebralen

und meningealen Gefäßen. Geringe zellige Verdickung der weichen Häute (keine entzündlichen Infiltrate).

Plexus chorioideus (Glomusbereich): Starke Blutstauung. Umschriebener Bezirk mit netzartiger Struktur; dort Gefäßwände mit Kollagenerverbreiterung. Perivasal hyaline Ablagerungen und vereinzelt Pseudokalk.

Mittelhirn, Medulla oblongata: Blutstauung in den Gefäßen im Parenchym, sonst ohne pathologischen Befund.

Auf den Doppelhemisphärenschnitten beidseits verschieden große Herde zu erkennen. Auch hier sind die sog. Retraction-balls (Retraktionskugeln, Axonaufreibungen) gut in den verschiedenen Färbungen erkennbar. Gelegentlich ist eine Blutung am Rande des Herdes zu erkennen. Häufiger jedoch Gefäßeinsprossungen (mit prominenten Epithelzellen). Leichte Astrogliareaktion, herdförmig auch massiv.

In der **Immunhistochemie** ist dann deutlich zu erkennen (**GFAP**), daß im Herd keine Astroglia zu finden ist und in der Umgebung eine massive Gliose auftritt, die am Rand der Nekrose beginnt und weit über die Schädigungsherde hinausgeht. Die Astrozyten sind reaktiv vergrößert mit großen blasigen Kernen. Erst in größerem Abstand zum Herd läßt die Gliose nach.

CD 68: Diese Färbung bringt keine positive Reaktion hervor, deutet aber nicht auf eine Abwesenheit von Makrophagen hin, da bei Autopsiematerial durch Autolyse die entsprechenden Antigene aufgelöst wurden.

Ferritin: Dieser Antikörper reagierte positiv, und es sind reichlich Makrophagen um den Herd herum nachzuweisen. Dabei sieht man die sog. Fettkörnchenzellen (Gitterzellen), die in diesem Fall sicher pathologische Bedeutung haben und das in der Nekrose anfallende Myelin phagozytiert haben.

NF: Am Rand des Herdes sind die Retraktionskugeln gut erkennbar, teilweise als braune Kugeln oder als Keule mit schwanzartigen Fortsätzen.

MBP (Myelin Basic Protein): Wie im Fall 7079 ist auch hier eine wabige Struktur der Myelinscheiden zu erkennen. Zusätzlich ist innerhalb der Läsionen eine negative Reaktion auf MBP zu erkennen. Es handelt sich hier wahrscheinlich um nicht-myelinisierte Patches.

Auf den Hirnschnitten der **Occipitalregion** sind noch einige Herde zu finden, die die oben genannten charakteristischen Veränderungen aufweisen, mit Retraktionskugeln, Gliose in der Umgebung und zum Teil mit Makrophagen.

Die beschriebenen Herde stellen keine Liquefaktion dar. Es ist noch eine Substanz innerhalb der Herde zu erkennen, so daß am ehesten von einer Koagulationsnekrose gesprochen werden kann.

14.2 Bernd B. NI: 7079

14.2.1 Allgemeine Daten

Dauer der Schwangerschaft: 31 Wochen; Alter: 8 Tage; Körperlänge: 46 cm; Körpergewicht: 3415 g (bei Tod).

Die Mutter ist 28 Jahre alt (G3P3). Nach zunächst unauffälliger Schwangerschaft zunehmender Hydrops fetalis im Ultraschall bei intrauteriner fetaler Tachykardie. Am Tag der Geburt Verlegung in ein Zentrum für Gynäkologie.

Seccio wegen drohender kindlicher Asphyxie. Post partum war das Kind rosig-gräulich ohne Spontanatmung; Herzfrequenz um 100/min, primär intubiert und beidseitig Pleura punktiert (70 ml klare Flüssigkeit). Wegen schlechter peripherer Venenverhältnisse legen eines Nabelvenenkathethers. Trotz hoher Beatmungsdrücke ist die Blutgasanalyse nicht befriedigend: pO_2 : 11,5; pH: 6,86; pCO_2 : 122 und Base Excess: -18 (arteriell). Darauf Hochfrequenzoszillation mit intermittierender konventioneller Beatmung.

Röntgenthorax und Abdomen (Tag der Geburt): Hydrops universalis mit Ascites. Beide Lungen mit Belüftungsstörung. Pleuraerguß rechts größer als links. Pneumothorax links ohne Spannung. Bei Kontrolle weitgehend unauffälliger Befund mit kleinem Herz, was für eine intravasale Hypovolämie sprechen könnte.

Ultraschall Abdomen (Tag der Geburt): Hepatomegalie, Ascites, Erweiterung der Lebervenen als Ausdruck einer Herzinsuffizienz.

Im EKG ist eine Niedervoltage in den Extremitätenableitungen festzustellen.

Das Kind erhielt Antibiotika (Cefotaxim, Tobramycin, Ampicillin). Es wurde eine Schnelldigitalisierung durchgeführt und eine diuretische Therapie mit Lasix. Zur Stabilisierung des Blutdruckes benötigte das Kind Katecholamine. Bei ausgeprägten Pleuraergüssen und des V.a. eine Lungenhypoplasie wurde Surfactant verabreicht. Es gelang, den Allgemeinzustand des Kindes zu stabilisieren, es kam eine Urinproduktion in Gang, das Kind schied mäßig aus. Eine befriedigende Ausschwemmung gelang nicht.

Nach Feststellung im Ultraschall einer PVL und Hirnödem, zeigte das Kind einen Abfall des Hb und der Thrombozyten, Zeichen eines beginnenden Verbrauchs. Unter Substitution, konnte das Geschehen unterbrochen werden. In den folgenden Tagen

gelang es auch, die Urinausscheidung zu steigern.. Das Kind wurde weiterhin oszilliert, beatmet und von Seiten der Diurese maximal therapiert.

Am 7. Postpartalen Tag Blutdruckabfall und rezidivierende Bradykardien. Reanimation. Dann Anurie mit Elektrolytverschiebungen, die am 8. Postpartalen Tag nicht mehr beherrscht werden konnten. Das Kind verstarb in der Anurie und durch Herzkreislaufversagen.

Ultraschall des Schädels: Am (Tag der Geburt) wurde zum erstenmal ein Ultraschall des Schädels veranlaßt. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes konnte nur eine orientierende Untersuchung des Schädels stattfinden. Diese ergab wegen der eingeschränkten Untersuchungsfähigkeit keine erkennbaren pathologischen Befunde.

Doch schon 3 Tage später am 3. postpartalen Tag ließ sich eine Echogenitätsvermehrung im periventrikulären Gewebe rechts gegen das umgebende Gewebe erkennen mit teilweise zystischen Anteilen. Nach occipital gekippt ebenfalls periventrikulär deutliche Vermehrung der Echogenität rechts. Im Bereich des rechten Vorderhornes eine gegen das umgebende Gewebe scharf abgegrenzte Zone von peripher verminderter Echogenität, die von großen Zysten durchsetzt scheint. Im Zentralbereich Verstärkung der Echogenität. Die Beurteilung lautete, hochgradiger Verdacht auf PVL rechts frontal älteren Ursprungs mit zentraler beginnender Einblutung. Außerdem Verdacht auf beginnende PVL rechts occipital.

Nun wurde engmaschig sonografiert. Der oben genannte Verdacht erhärtete sich und es kam zusätzlich noch zu einer Ödembildung mit teilweiser Einblutung. Außerdem deutliche Massenverschiebung nach links mit erheblicher Verlagerung der Mittellinie. Dieser Befund änderte sich bis zum Tod des Säuglings nicht mehr.

Todesursachen laut Leichenschauschein: Todesursache Nierenversagen, Herz- und Kreislaufinsuffizienz. Hydrops fetalis bei intrauteriner fetaler Tachykardie. Schwere PVL rechts bereits intrauterin aufgetreten mit sekundärer Einblutung und Hirnödem. Generalisierter Hydrops mit Aszites

14.2.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Herz: Geringe Linksherzhypertrophie (Klinisch: intrauterine Tachykardie). Frische Herzmuskelnekrosen im Bereich des rechten Vorhofs und in der Nachbarschaft der Herzbasis. leichte Hypertrophie des linken Ventrikels. Dilatation des rechten Ventrikels.

Dilatation der Vorhöfe. Spaltförmiges offenes Foramen ovale, sondierbarer Ductus arteriosus Botalli. Histologie: Myokard der Ventrikel ohne pathologischen Befund in der Nähe der Herzbasis frische Herzmuskelnekrosen

Lunge und Mediastinum: Beidseitig je 50 ml seröser Pleuraerguß. Zahlreiche subpleurale Petechien bds. Umschriebene Lungenparenchymlutungen. Diffuse Verdichtung des Lungenparenchym beidseitig. Histologie: Unreife (Aussackungsphase) mit Überblähung pripherer Alveolen. Ausgedehnte Atelektasen. Bronchopulmonale Dysplasie, Grad I. Reste weniger hyaliner Membranen. Umschriebene Parenchymlutungen. Reste einer blanden Fruchtwasseraspiration. Diffuse Alveolarzelldesquamation. Thymus: Komplette Inversion.

Abdomen: toxische Hepatose. seröser Aszites. Blutstauung der Milz. Fleckförmige Schleimhautblutungen im Ösophagus, Magen, Rektum und Harnblase. Keine Mißbildungen der inneren Organe. Nebenniere ausgeprägte zentrale Blutstauung. Regression der fötalen Rinde. Histologie: Toxische Hepatose mit schwerer diffuser hydropischer Leberzellschwellung und ausgeprägter Cholestase. Vereinzelt Reste extramedullärer Hämatopoese. Leichte Siderose der Sternzellen. Niere: Unreife mit durchgehender glomerulärer Bildungszone. Schockniere mit frischen Epithelnekrosen proximaler Tubuli. Pankreas: Interstitielles Ödem. Milz: ausgeprägte Blutstauung. Nebenniere: ausgeprägte zentrale Blutstauung. Regression der fetalen Rinde.

14.2.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Gehirngewicht: 225 g (nach Fixation). Großer Parenchymdefekt des rechten Frontallappens (5x3,5x3 cm), vermutlich nach intrazerebraler Blutung mit Durchbruch in den Subarachnoidalraum. Flächenhafte subarachnoidale Einblutung mit 4x3x3 cm großem Blutkoagel, auf einer Seite mit Leptomeninx bedeckt. Zahlreiche kleinste herdförmige Erweichungen des periventrikulären Marklagers beider Großhirnhemisphären von krümeliger Konsistenz besonders akzentuiert um die Hinterhörner gelegen. Fixationsartefakt: grau-rosane Verfärbung der Stammganglienbezirke, tiefes und periventrikuläres Marklager; Rinde und subcortikales Marklager sind hell verfärbt. Ubiquitär verminderte Konsistenz des Parenchyms

Hirnbasis, Hirnnerven, Hirnstamm unauffällig. Kleinhirnvolumen: 3,5x3x1,5 cm. Keine Zeichen des erhöhten Hirndrucks. Substantia nigra noch nicht pigmentiert. Brücke, Medulla oblongata, Kleinhirn und Rückenmark ohne pathologischen Befund.

Mikroskopisch: In den Septumschnitten ausgeprägte Hyperämie, Gefäßstauung und eine Blutung sichtbar. In der Nähe des Ventrikelependyms ist die Hirnsubstanz leicht spongiös aufgelockert. Vereinzelt trifft man auf eine herdförmige Gliareaktion. Ansonsten alterstypischer Normalbefund.

In den Schnitten in Höhe der Hippocampusregion finden sich große ventrikelnaher Markdefekte und stark verminderte Zellzahl und nahezu vollständigem Fehlen von Makrophagen sowie frische Einblutungen mit negativer Eisenreaktion. Die Rinde ist bei alterstypischem Reifungszustand gut erhalten.

Auf den Schnitten der Kleinhirnbrückenregion finden sich neben alterstypischer Normalbefunden ein kleinerer Blutungsherd mit positiver Eisenreaktion. Außerdem findet sich eine leichte spongiöse Auflockerung der grauen Substanz, während die weiße Substanz weniger spongiös aufgelockert ist.

Auf dem Doppelhemisphärenschnitt in Höhe der Corpora mamillaria sind symmetrisch im ventrikelnahen Markbereich größere Substanzdefekte sichtbar. Man erkennt deutlich die Retraktionskugeln (Axondegeneration), vereinzelt Makrophagen und plasmareiche reaktive Astrozyten. Die Rinde ist in allen dargestellten Großhirnbereichen altersentsprechend normal.

Die Immunhistochemie der entsprechenden Substanzdefekte zeigt folgende Befunde:

CD68: Diese Reaktion verlief negativ. Die Makrophagen ließen sich mit dieser Färbung nicht nachweisen.

Ferritin: Die Makrophagen ließen sich allerdings durch diese Reaktion sichtbar machen. So waren in der Nekrose Schaumzellen und Makrophagen sichtbar.

GFAP: Es ist eine heftige Gliareaktion feststellbar. Sowohl im Herd als auch im Mark. Es handelt sich aber dabei nicht um eine normale basophile Nekrose, denn dann wären massenhaft Schaumzellen im Herd erkennbar. Im „Nekroseherd“ sind die Astrozytenkerne pyknotisch, klein und verklumpt, also nekrotisch. In der Umgebung befinden sich reaktiv vergrößerte blasige Makrophagen.

NF: Eine Reaktion ist erkennbar. Allerdings ist der Substanzdefekt nicht angefärbt. Wahrscheinlich ist eine erhebliche Axonschädigung aufgetreten, die auch die Antigenstruktur zerstört.

MBP (Myelin Basic Protein): Die Myelinscheiden lassen sich anfärben. Dabei fällt in der Nähe der Läsionsherde eine wabige Struktur der Markscheiden auf. In Vergleichspräparaten mit normalen Kindergehirnen war eher eine Faserstruktur der Myelinscheiden auszumachen.

14.3 Christof C. Nr: 5551

14.3.1 Allgemeine Daten

Alter: 20 Tage; Körperlänge: 65 cm; Keine Angaben zur Dauer der Schwangerschaft.

Diagnosen laut Leichenschauschein: Herz-Kreislaufversagen; Ateminsuffizienz; Vitium Cordis; Trisomie 18. Z.n. Operation einer ileocolischen Invagination, Nahtinsuffizienz. Peritonitis.

14.3.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Herz: Dilatation des rechten Herzventrikels. Offenes Foramen Ovale. Funktionell geschlossener Ductus Botalli. Histologie des Herzen ohne pathologischen Befund.

Lunge und Mediastinum: Umschriebene Atelektasen der Lunge. Renculäre Lappung. Histologie mit Atelektasen.

Abdomen: Zustand nach Desinvagination und Deckung von 2 Darmeinrissen des terminalen Ileums (nach klinischen Angaben am 12 postpartalen Tag wegen ileocolischer Invagination). 0,5 cm lange Nahtdehiszenz des terminalen Ileums. Umschriebene, frische, fibrinöse Peritonitis. Schwellung der mesenterialen Lymphknoten. Histologie der Leber: geringe Blutstauung. Nebenniere: 2g. Niere ebenfalls Blutstauung.

14.3.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: An mehreren Stellen des Großhirns finden sich in den weichen Hirnhäuten stecknadelkopf große siderotische Stellen („Geburtstrauma“). Die weichen Häute sind im übrigen zart. Die Insel ist beidseitig noch nicht vollkommen operkularisiert. Die Hirnbasisgefäße sind zart. Da eine Bemerkung noch nicht erkennbar ist, ist die Abgrenzung der Rinden-Mark-Grenzen makroskopisch kaum zu sehen.

Periventrikulär ist beidseitig oberhalb der lateralen Ventrikeldecken im Centrum semiovale eine umschriebene gelblich-weiße fleckige Zeichnung der weißen Substanz zu sehen. Diese Veränderung liegt besonders im Stirnhirn und in der Zentralregion und stellenweise mit der Stabkranzfaserung in Richtung der Mantelkantenwindung nach dorsal. An einer anderen Stelle handelt es sich um knapp reiskorngroße, verstärkt gelblich-weiß umrandete Herdchen. Periventrikuläre Leukomalazie beidseitig im Stirnhirn und der Zentralregion mit kleinen Herdchen im Centrum semiovale.

Substantia nigra ist unpigmentiert. Die Furchen imponieren am Lobus anterior als etwas zu weit. Sklerose von Kleinhirnläppchen. Herdförmige Siderose der weichen Häute an Großhirn und Kleinhirn (rechts parietal, Lobus anterior des Kleinhirns). Reste einer gliös organisierten intraventrikulären Blutung (4. Ventrikel) (Geburtstrauma). Altersentsprechende Unreife des Gehirns mit unvollkommener Opercularisierung der Insel beiderseits und Bemerkungsrückstand der weißen Substanz des Großhirns.

Mikroskopisch: Die Großhirnrinde ist regelrecht geschichtet. Das Epithel des Ependyms ist insbesondere in der Ventrikelecke und am Balken geschwunden. Die subependymale Matrixzone erscheint offenbar noch zellreicher durch eine Gliavermehrung. Die Gliazellen sind jedoch nicht sicher von den teils dunkelkernig, teils größer - und hellerkernigen Matrixzellen und Neuroblasten zu unterscheiden. Im subependymalen Grau der Lateralen Ventrikelecke sind zusätzlich die charakteristischen Inseln dunkelkerniger Matrixzellen, meist perivaskulär, vorhanden.

Im ventralen Abschnitt des Centrum semiovale sind zwei stecknadelkopfgroße deutliche Herdchen erkennbar. Sie bestehen aus einer zentralen Koagulationsnekrose mit randständigem Wall aus Mikroglia und Mikrozyylinderanschwellungen (Retraktionskugeln) und einem Filz aus verdickten, stäbchenförmigen Achsenzyylinderfragmenten. Der Randwall der Nekrose zeigt vermehrte kleine Gefäße. Ventral davon sind im Stabkranzfuß, an seiner Ursprungsstelle aus der Capsula interna, eine Astrogliavermehrung und disseminierte Axonkugeln vorhanden. Hier handelt es sich deutlich um PVL-Läsionen.

In der weißen Substanz ist allerdings eine unruhige Gliaverteilung zu erkennen. Mal sind Zonen mit einer vermehrten Gliose zu erkennen, mal sind kaum Gliazellen auszumachen. Die vermehrte Gliareaktion bezieht sich sowohl auf Makroglia, als auch auf Mikroglia (Oligodendroglia/ Myelinisationsglia).

Kleinhirn/ Medulla Oblongata: Das Kleinhirnmarm ist stellenweise übersät mit geschwellenen, teilweise mehrkernigen Astrozyten mit opakem Cytoplasmaleib (Myelinisationsglia), im Vermis mehr als in den Folien der Hemisphären.

Am 4. Ventrikel zeigt das Ependym an vielen Stellen wärzchenförmige Erhebungen mit Unterbrechungen des Ependyms und in der Tiefe verlagerten Ependymkanälchen. Die subependymale Glia ist teilweise durch die Breschen des Ependyms faserig-zellig epi-

ependymal proliferiert. Sie hat an mehreren Stellen Komplexe von braunem körnigem Pigment enthaltenden Ependymzellen organisiert (Hämosiderin).

Da die Immunhistochemie kaum positive Ergebnisse brachte, sind die Zelltypen schwer auszumachen.

14.4 Diana D. NI: 5937

14.4.1 Allgemeine Daten

Alter: ½ Stunde; Dauer der Schwangerschaft: termingerechte Geburt. Körperlänge: 42,5 cm; Körpergewicht: 2050 g, Gehirn: 365 g. Kopfumfang: 35,5 cm; Thoraxumfang: 27 cm; Große Fontanelle: 3x3 cm; Nähte ca.: 2-3 cm; Kopf deutlich rechts abgeflacht.

Mutter: 28. Jahre, G3P1A1, Blutgruppe: A, Rh,+.

1. Schwangerschaft: 2 Jahre zuvor, Hydramnion, Mens VIII: Sectio (34 Woche), 1870 g, w., Arthrogryposis multiplex congenita, kongenitale Muskelatrophie, kein Hydrocephalus int. (Neuropathologisch gesichert), Apgar 1-1-1, verstorben.

2. Schwangerschaft: 1 Jahr zuvor, Abort, Mens II

Patientin stellte sich in der genetischen Beratung vor. Es ist in Zukunft mit ähnlichen Mißbildungen zu rechnen.

3. Schwangerschaft (dieser Fall): Mens VIII: Verlegung von einem Krankenhaus in eine Universitätsklinik wegen Hydramnion: Zentrum für Gynäkologie: Entlastungspunktion am vier, drei und zwei Wochen vor der Geburt (Je 1-2 Liter); Cortisonprophylaxe und Wehenhemmung; Ultraschall: kein Hinweis auf Mißbildung. CTG: unauffällig. Nach spontanem Blasensprung erfolgte die Geburt per Sectio wegen relativem Mißverhältnis von Kopf und Becken.

Geburt: Spontaner Blasensprung, viel gelb-grünes Fruchtwasser. Wegen relativem Mißverhältnis erfolgt die Geburt per Sectio am Termin. Apgar 1-1-1 (1'-5'-10'); Hydrocephalus externus, Arthrogryposis multiplex congenita, Kontrakturen der Finger beider Hände, Hüftgelenke, Kniegelenke, Füße. Sehr wenig Muskelgewebe mit Verdacht auf kongenitale spinale Muskelatrophie. Thorax: schmal, keine Spontanatmung, Herzfrequenz ca. 30/min; kein Herzgeräusch. Augen: Pupillen rund, starr; Ohren: tief angesetzt, dysplastische Nase. ZNS: nicht beurteilbar. Haut: keine Blutung, keine Ödeme, Haarbüschel am 2. – 4. Finger der rechten Hand

Wegen schlechter Prognose keine Wiederbelebung außer Absaugen. Aussetzen der Herzaktivität nach ca. 15 Minuten.

14.4.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Äußeres Pathologisches Erscheinungsbild: Hydrocephalus, Arthrogryposis multiplex congenita, Kontrakturen der Finger beider Hände, Hüftgelenke, Kniegelenke, Füße. Sehr wenig Muskelgewebe.

Herz: Offenes Foramen ovale und offener Ductus botalli. Histologisch altersentsprechender Befund.

Lunge und Mediastinum: Spärliche Belüftung der Lungen. Fetale Atelektase der Lungen. Histologisch nur spärliche Entfaltung, Hyperämie; in einigen wenigen Alveolen schüppchenartige Ablagerungen (Epidermis). Fetale Atelektase, akute Blutstauung.

Abdomen: Blutstauung von Leber, Milz und Nieren. Histologisch zeigt die Leber stärkere kleintropfige Epithelverfettung; fleckförmige extramedulläre Blutbildung. Nieren mit Blutstauung. Harnblasenektasie. Schilddrüse: geringe Struma diffusa, histologisch unauffällig. Thymus ist altersentsprechend. Muskulatur: Allgemeine Hypotrophie der Skelettmuskulatur. Füße: Klumpfüße beidseitig. Knochen: Im Sternum und distaler Femurepiphyse keine Knochenkerne. Nach Roentgenbildern keine knöchernen Mißbildungen.

14.4.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Die weichen Häute sind über einigen Furchen (parieto-occipital) geringfügig getrübt. Sie zeigen insbesondere über der linken Großhirnhemisphäre eine deutliche bis pralle Gefäßinjektion. Die Gefäße ziehen stahlenförmig zum Eingang der Fissura sylvii hin. Unter ihnen finden sich einzelne Gefäße über der Zentralregion bis zu 2,5 mm Dicke mit Verdacht auf eine frische Thrombose. Links am hohen Frontalpol ist eine fingerkuppengroße frische Subarachnoidalblutung zu vermuten. Das Windungsrelief des Großhirns erscheint etwas zu deutlich durch relativ weite Furchen. Das Windungsbild ist regelrecht, z.B. sind Zentralwindungen beidseitig und die Fissura calcarina bis auf den Occipitalpol beidseitig, wie auch die Querfurche am Orbitallappen beidseitig regelrecht ausgeprägt. Die Insel ist beidseitig nicht vollständig operkularisiert.

Am Rückenmark sind die weichen Häute zart. Ventral finden sich im gesamten Thorakalbereich regelmäßig verteilt etwa 11 seichte Querrinnen, dorsal im unteren Thorakalbereich etwa 3 Querrinnen. Auf der cervikalen Anschnittfläche findet sich

makroskopisch kein pathologischer Befund. (Die Spinalganglien und der Durasack sind nicht entnommen).

Der Nervus opticus bds. ist an der Schnittfläche grau. Die weichen Häute über dem Gyrus rectus beidseitig sind feinkörnig schwärzlich pigmentiert. Im Bereich der Fissura parieto-occipitalis ist das Großhirn beidseitig leicht eingeknickt, ohne Verletzung der Oberfläche. Die Hirnbasisgefäße sind altersentsprechend fadendünn und unauffällig.

Auf Frontalschnitten sind die Ventrikel eng bis mittelweit. In der Cella media beiderseits ist der Fornix mit der Thalamusoberfläche kontinuierlich verwachsen, der Ventrikel dadurch partiell obliteriert bis auf die lateralen Ecken. 3. Ventrikel und Unterhörner sind eng, der Aquädukt durchgängig (ca. 1mm weit), der 4. Ventrikel ist mittelweit. Kleines cavum septum pellucidi. Ependym makroskopisch unauffällig. Plexus chorioideus zeigt sich ohne pathologischen Befund

Die Rinden-Mark-Grenzen treten wegen der fehlenden Bemerkung der weißen Substanz noch wenig hervor. Im tiefen Mark des linken vorderen Stirnhirns ist der Bereich des Balkenkniees etwas grauer als die Umgebung angefärbt. Eindeutige herdförmige Veränderungen sind jedoch weder in der grauen noch in der weißen Substanz zu beobachten. Capsula interna und Corona radiata bemerkt.

Am Hirnstamm und Kleinhirn fallen in der Umgebung des 4. Ventrikels hyperämische Gefäßquerschnitte feinsten Kallibers, besonders im Lobus anterior cerebelli, ins Auge.

Zusammenfassung: Geringe Trübung der weichen Häute parieto-occipital bds. Hyperämie der weichen Häute, besonders über der linken Großhirnhemisphäre mit fraglichen frischen Venenthrombosen (kleines Cavum septi pellucidi).

Relative weite Furchen über dem Großhirn. Prominenz einer ventromedianen Occipitalpolwindung beiderseits. Hydrocephalus externus.

Zeichen der Unreife mit unvollständiger Operkularisation der Insel beidseitig. und fehlender Myelinisation des Großhirns und der Pyramidenbahn, fehlendes Nigrapigment.

Obliteration der Cella media beiderseits über dem Thalamus durch nahtlose Fixation des Fornixkörpers mit der Thalamusoberfläche.

Mikroskopisch: Die Doppelhemisphere zeigt in der Rinde Gefäßstauung. Im Mark eine Gliavermehrung, große blasige Astrozyten (hypertrophe Astrozyten), streifenförmige spongiöse Auflockerung, (nicht so leicht von einem Artefakt abgrenzbar) und

perivaskulär amphophile Globuli. In der Klüver-Barrera Färbung zeigt sich subcortical eine scharf begrenzte Aufhellung. Die U-Fasern oder *Fibrae arcuatae* sind hier nicht bemerkt, zusätzlich zeigt sich dort eine Gliose und Amphophile Globuli. Allerdings keine Markabbauprodukte wie Schaumzellen. Zusätzlich findet sich eine Hyperämie als auch kleine Blutungen. Die spongiöse ödematöse Auflockerung findet sich auf fast auf allen Großhirnschnitten und ist allerdings nicht sicher von einem Artefakt abzugrenzen (linkes Ammonshorn, linke Fornix, linke Commissura anterior, Frontalmark, linke Hemisphäre parietalis occipitalis und der Occipitalpol). Ebenfalls finden sich in diesen Präparaten immer wieder Amphophile Globuli, eine Gliose mit hypertrophen Astrozyten, selten lassen sich Riesenzellen entdecken. Am Occipitalpol zeigt sich eine vermehrte Vaskularisierung und blutgefüllte Gefäße. Das Kleinhirn zeigt ebenfalls eine erhöhte Gliazell-dichte in der Marksubstanz. Dystope Nervenzellen lassen sich finden und gelegentlich Mitosen, die aber zu der normalen Proliferation des jungen Gehirnes passen. Mittelhirn, Medulla oblongata, Olive, Chiasma Opticum, linkes Operculum sind ohne pathologischen Befund.

Breitbasige, fast reizlose, gliös-mesenchymale Fusion der Corpora fornicis an der extraventrikulären Thalamusoberfläche mit Teilobliteration der vorderen Cisterna ambiens und mit symmetrischer Einengung der Cella media. Kleines Cavum septi pellucidi. Pseudomelanose der weichen Häute orbital. Kleine Purkinjezellheterotopien im Kleinhirnmarm.

Mäßige Fibrose der weichen Häute und starke Hyperämie mit reaktiver Makrophagenbildung. Herdförmige myxoide Durchtränkung und Fibrose des Plexus chorioideus im Trigonum der Seitenventrikel. Diffuse Hyperämie des Hirnparenchyms.

weiche Häute (HE): starke Hyperämie. nur eine Venenthrombose verbreitert und Makrophagenreich.

Plexus chorioideus (HE): Hyalinisierte Plexusfibrose, zellreich, sowie Verbreiterung.

Mittleres Zervikalmark und Thorakalmark (HE): erweiterter Centralkanal besonders cervical. Thorakal verminderte Nervenzellzahl ventral, links mehr als rechts, im Zervikalmark beidseitig ventral. Lumbalmark (HE): erweiterter Centralkanal und verminderte Nervenzellzahl und einzelne pyknotische Nervenzellen besonders am rechten Vorderhorn, keine Gliose.

Doppelhemisphäre Fornix/Thalamus/Centralregion (und Fornix /Thalamus weiter unten) (HE): Geringe zellreiche Fibrose der weißen Substanz parasagittal beidseitig (Fibroblasten, Makrophagen). Vereinzelte Amphophile Globuli periventrikulär im Centrum semiovale.

Ependym der 1.-3. Ventrikel ohne Befund bis auf 2 Ependym Granulationen am rechten Mittelhorn. Jedoch ist beidseitig die extraventrikuläre Basis des Fornix am vorderen Thalamus mit dem extraventrikulären Thalamus verschmolzen, wobei diese aus blutreichen Kapillaren und Venen besteht. Darüber flottiert der hyperämische Plexus chorioideus frei in den Ventrikel hinein. Keimlagerpolster beidseitig an den vorderen Ventrikelcken und Hinterhorn noch breit (altersentsprechend). Multiple perivaskuläre Matrixreste im subependymalen Grau und im Caudatum.

Hirnrinde regelrecht sechsschichtig, aber weitgehend von fetalem Zellsäulen aspekt. Furchen regelrecht tief.

Thalami, Striatum, Pallidum, corpus Luteum, obere Substantia nigra (reticulata) ohne pathologischen Befund. Vorderer Hippocampus regelrecht. Mandelkern ohne pathologischen Befund. Zwei mal linkes Ammonshorn ohne pathologischen Befund. Corpus geniculatum lateralis ohne pathologischen Befund. In der Art. cerebri posterior befindet sich ein Intimabeet. Mittelhirn/Colliculli (HE und HW): Bemerkung altersentsprechend, nur die Pyramidenbahn schwach myelinisiert. Einzelne disseminierte geschrumpfte Nervenzellen in den Colliculi inferiores und die Substantia nigra noch ohne Pigment. Hyperämie der weichen Häute.

Doppelhemisphäre des Kleinhirns mit Brücke (HE): Die weichen Häute (Furchendes Kleinhirn) sind zellreich mit vielen zottenzellähnlichen Elementen. Ependym des 4. Ventrikels ohne pathologischen Befund. Die Rinde des Kleinhirns ist von altersentsprechender Unreife. 4-5 reihige ext. Körnerzellschicht, schmale mit plumpen Purkinjezellendriten, eingetauchten Purkinjezellen. Im Windungsmark des Vermis einzelne Mitosen und mehrkernige Riesenzellen; auch subependymal am 4. Ventrikel verstreute mehrkernige geschwollene Astrozyten. Keimlager aufgebraucht. Mäßige formale Purkinjezellrarefizierung, einzelne geschrumpfte Purkinjezellen. beidseitig 200 µm große Purkinjezell-Heterotopie-Inseln links im tiefen Mark des Brachium pontis. Hyperämie des Kleinhirnmарkes und der Brückenkerne (V,VI, Oliva superior). Ein verkalktes Ästchen an einer Vermiskapillare.

Doppelhemisphäre des Kleinhirns mit Medulla oblongata (HE): Kleine umschriebene Markaufhellung mit gemästeten Astrozyten in ventrolateraler Schlinge der linken Oliva inferior. Architektonik der linken Oliva inferior ist ohne pathologischen Befund. Nucleus dentatus bis auf einzelne einfach geschrumpfte und gelegentlich retrograd veränderte Nervenzellen ohne pathologischen Befund. Ganz vereinzelt dystrophische Axonkugeln im Kleinhirnkernbereich links. Kleinhirnmark gliareich (Myelinisationsgliose). rechter Nucleus dentatus: Kernanschnitt und Kleinhirn ohne pathologischen Befund. Medulla oblongata: ohne pathologischen Befund. Oliva inferior reif.

Frontalmark: Ringförmiges Keimlager vor dem Vorderhorn mit zahlreichen untergehenden Matrixzellklumpen. Frontalmarkregion 2 (HE): Teilweise spongiös aufgelockert. Im Mark disseminierte Amphophile Globuli perikapillär. Linkes Operculum ohne pathologischen Befund. Linke Hemisphäre parieto-occipitalis: Breite subependymale Keimlager, Myelinisationsgliose im Impetum. Antrum semiovale reich an leicht geschwollenen Astrozyten, tiefes Mark dort relativ hell. Rinde ohne pathologischen Befund. Occipitalpol (HE): ohne pathologischen Befund.

N. opticus: rundlich Glia/Parenchyminseln im Rande des Chiasma sowie Matrixstreifen.

Perinatale Telencephale Leukoencephalopathie, charakterisiert durch hypertrophische Astrozyten und Amphophile Globuli im Centrum semiovale des Großhirns, hypertrophische Astrozyten im Mark des Kleinhirnwurms und an umschriebener Stelle der Oliva inferior. Unspezifische einfache Schrumpfung disseminierter Nervenzellen, z.B. im Colliculus inferior, in der Substantia nigra, im Nucleus dentatus. Geringer Hydrocephalus externus.

Noch altersentsprechende Unreife des Gehirns mit mangelnder Operkularisation der Insel, mit unvollkommener Myelinisation (Großhirn und Pyramidenbahn), mit breitem periventrikulären Keimlager und versprengten Matrixinseln, mit weit verbreitetem ausgeprägten Zellsäulenmuster der Großhirnrinde, mit breiter superfizieller Körnerschicht und plumper Gestalt der Purkinjezellen an der Kleinhirnrinde.

Muskulatur 1 (N. ischiad/M. psoas): Dünn bemerkte Nerven, diffus bemerkt. Ein kleines Muskelfeld, perineurale Fibrose. Ausschnitt eines 2µm dicken und von zwei je gut 1µm dicken Nerven, die aus multiplen Faszikeln bestehen, die von verbreiterten epinervalen Septen unterteilt sind (Fibrose). Am Rande Fettgewebe und Muskulatur. M. quadriceps 2: Felderförmige Atrophie (3 µm MF) mit Kernvermehrung (relativ).

Reichlich Muskelnerven und einzelne Muskelspindeln. M. deltoid. 3: Sehr starke Kalibervariationen von 3 μm bis zu 25 μm disseminiert hypertrophiert. Keine binnenständigen Kerne. Ein Zipfel mit felderförmigen, bindegewebigen, verbreiterten Septen. M. erector 4 (HE): 10-12 μm MF im Durchmesser teilweise eingestreut von ca. 5 μm . Von den 4 Muskeln der normalste.

Neurogene felderförmige Muskelatrophie mit interstitieller Myosklerose (M. psoas, M. quadriceps und M. deltoideus mehr als M. erector trunci); Hypomyelinisation und perineurale Sklerose des N. ischiadicus, Hypomyelinisation der Muskelnerven; Verdacht auf quantitative und qualitative Reduktion (Schrumpfung) der großen Vorderhornneurone (cervikal und lumbosakral mehr als thorakal). Hydromyelia.

14.5 Emil E. NI: 6431

14.5.1 Allgemeine Daten

Alter: 3 Monate und 7 Tage (98 Tage); **Dauer der Schwangerschaft:** 35-36 SSW. **Körperlänge:** 62 cm (bei Tod); **Körpergewicht:** 6380 g (bei Tod). Kopfumfang: 42,5 cm ; Bauchumfang: 40 cm.

Mutter: 4G4P; 27 Jahre.

Über Schwangerschaft und Geburtsverlauf lassen sich keine genauen Angaben auffinden. In den Unterlagen der Pathologie ist allerdings erwähnt, daß es sich um eine Geburt in der 36 Schwangerschaftswoche handelte, die weitgehend komplikationslos verlief. Der postpartale Verlauf in den ersten 3 Lebensmonaten war unauffällig.

In den letzten Tagen vor der Einweisung war das Kind stark erkältet und hatte Fieber. Es wurde einmalig Penicillin Saft und Paracetamol zur Fiebersenkung verabreicht. Am Todestag um 7.30 ohne Spontanatmung im Bett aufgefunden. Nach Beatmung durch den Vater und Rettungstransport erreichte es um 9.45 Uhr die Intensivstation. Dort protrahierter Schockzustand, keine suffiziente Kreislauffunktion herzustellen. Subclaviakatheter-Versuche beidseitig. V.a. Pneu rechts (praefinal Probepunktionen beidseitig).

Aufnahmebefund: Zentralisiert, kalt, HF ca. 140 Schläge/min, kein Herzgeräusch. Blutdruck in der Peripherie nicht meßbar, oral intubiert, Beutelbeatmung. Pupillen beidseitig eng bei konjugiert stehenden Bulbi. Cerebraler Krampfanfall bei Übernahme vom RTW. Therapeutisch wurde mit Azidoseausgleich, Katecholamingabe reagiert. Trotz aller Bemühungen verfiel das Kind immer mehr und verstirbt nach 1 ¾ Stunden Reanimationsbemühungen. Liquor postmortem ohne pathologischen Befund. Im Blut kein Keimnachweis.

14.5.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Hauptbefund: Aktivierung des lymphatischen Systems. Plötzlicher Kindstod.

Herz: Dilatation des rechten Herzventrikels. Spaltförmig offenes Foramen ovale. Histologisch ist der linke Ventrikel ohne pathologischen Befund, der rechte Ventrikel zeigt einzelne frische Herzmuskelnekrosen.

Lunge und Mediastinum: Katarrhalische Tracheobronchitis. Umschriebene Pleuradefekte und Lungenparenchymdefekte beider Oberlappen mit Blutungen in die Nachbarschaft (Zustand nach mehrfacher Subclaviapunktion beidseitig). Histologisch zeigt sich im Hauptbronchus eine akute unspezifische Bronchitis. Die Lunge weist beidseitig ausgedehnte Parenchymlutungen, vorwiegend der Oberlappen auf und ausgedehnte Atelektasen.

Abdomen: Mäßige Schwellung der Peyerschen Plaques des Ileums. Geringe Follikelhyperplasie des Kolons. Histologisch zeigt die Milz eine Aktivierung des Lymphatischen Systems mit frischen Keimzentrumsnekrosen. Im Ileum ebenfalls Aktivierung des Lymphatischen Systems mit frischen Keimzentrumsnekrosen. Thymus: ohne pathologischen Befund. In der Leber zahlreiche Einzelnekrosen mit mäßig diffuser Sternzellaktivierung. Harnwege mit trüber Schwellung der Nieren, histologisch Schockniere. Ödem der Harnblasenschleimhaut.

Mäßige Schwellung cervikaler, paratrachealer, mesenterialer und inguinaler Lymphknoten. Histologisch akute unspezifische Lymphadenitis mit frischen Keimzentrumsnekrosen und ausgeprägter diffuser Makrophagenaktivierung.

14.5.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Gehirngewicht: 710 Gramm (frisch). An dem in Formol fixierten Gehirn sind die weichen Häute zart und klar. Das Großhirnwindungsrelief ist regelrecht ausgebildet. Es finden sich keine Zeichen erhöhten Hirndrucks. Konsistenzunterschiede sind nicht tastbar. An der Basis sind der Hirnstamm und die Hirnnerven regelrecht. Das Kleinhirn ist in Form und Größe regelrecht. Es bleibt mit seinem hinterem Pol 1,8 cm vor dem Okzipitalpol zurück. Seine Maße: 7,2 cm in der Quere gegenüber 10,5 cm des Großhirns und die 4,7 cm in der sagittalen zu 15,0 cm des Großhirns. Die Hirnbasisgefäße sind zart und frei von krankhaften Einlagerungen. Auf Frontalschnitten sind die Ventrikel mittelweit. Ependym und Plexus chorioideus sind unauffällig. Die Rinden-Markgrenzen sind scharf gezeichnet. Die Myelinisation der weißen Substanz ist altersentsprechend, lediglich in den Assoziationsgebieten des vorderen Frontalhirns und des Parietallappens noch unvollkommen. Die Marksubstanz ist hier z.T. noch fleckig grau. Die weiße Substanz des Temporallappens ist bis auf die Sehstrahlung noch nicht bemerkt. Das Corpus callosum erscheint in seinem mittleren Teil relativ dünn. Die Stammhirnganglien sind symmetrisch ausgebildet und unauffällig. Herdförmige

Veränderungen sind nicht wahrnehmbar. Auf Schnitten durch den Hirnstamm sind die Substantia nigra und der Locus coeruleus nicht pigmentiert. Das Parenchym des Hirnstamms ist in toto von festerer Konsistenz. Die Bemerkung ist hier reichlich fortgeschritten. Die Haubenregion der Medulla oblongata hebt sich etwas überdeutlich rundlich in gelblich-weißer Färbung symmetrisch von der Umgebung ab. Der Nucleus dentatus und das tiefe Mark der Kleinhirnhemisphären sind hyperämisch.

Zusammenfassend: Altersentsprechender noch leichter Bemerkungsrückstand des Gehirns. Verfestigtes Parenchym der Medulla oblongata Haube. Kein sicherer pathologischer Befund.

Mikroskopisch: Vereinzelt finden sich in der weißen Substanz perikapilläre Amphophile Globuli, die auch in den Basalganglien (rechtes vorderes Pallidum) zu sehen sind. Die Marksubstanz zeigt eine Hyperämie und eine leichte ödematöse Schädigung (Gliose). Entzündliche Reaktionen zeigen sich auf den Schnitten des rechten Ammonshorns. Es finden sich im tiefen Mark gelegentlich perivaskuläre Zellansammlungen von Makrophagen mit Exsudat oder eine Gitterzellmanschette. Ebenfalls lassen sich in den Schnitten Stammganglien (rechtes vorderes Pallidum) perivaskuläre Zellansammlungen finden, die aus Makrophagen und Lymphozyten bestehen. Hirnstamm, Kleinhirn, Mittelhirn und Medulla oblongata sind ohne pathologischen Befund

Großhirn: Die weichen Häute sind altersentsprechend zellreich und zeigen streckenweise noch eine Piaadhäsion an der Windungsoberfläche. Das Ependym des Seitenventrikels und des 3. Ventrikels ist unauffällig. Im Plexus chorioideus ist eine beginnend zystische Degeneration des Stiels zu vermerken. Neocortex und Archicortex der Großhirnrinde sind regelrecht geschichtet. Die weiße Substanz ist hyperämisch. Gelegentlich findet sich im tiefen Mark eine periarterielle Makrophagenansammlung mit Exsudat oder eine Gitterzellmanschette. Stellenweise, z.B. okzipital findet sich eine leichte vermehrte Myelinisationsglia. Ganz vereinzelt sind perikapilläre Amphophile Globuli in der weißen Substanz und auch in den Basalganglien zu finden, keine Parenchymnekrosen.

Thalamus, Hypothalamus und Basalganglien sind im übrigen unauffällig. Jedoch findet sich im Corpus mamillare (nur eine Seite erhalten) eine fleckig-ödematöse Auflockerung mit eosinophiler Nerzenzellveränderung. Frische hypoxische Encephalopathie im Corpus mamillare

Kleinhirn: Die superfizielle Körnerschicht ist altersentsprechend noch breit erhalten. Die Purkinje-Zellreihe ist vollständig und läßt keine sicheren Veränderungen der Neurone erkennen. Insbesondere finden sich keine reaktiven Gliaveränderungen.

Hirnstamm: Substantia nigra und Locus coeruleus sind nicht pigmentiert. Das Parenchym des Mittelhirns, der Brücke und der Medulla oblongata ist frei von pathologischen Veränderungen. Im Nervenzellverband der Oliva inferior, aber auch in der weißen Substanz der Haubenregion, finden sich zahlreiche geschwollene Gliazellen mit pyknotischem Kern und rundlichem, homogenem oder zart gekörntem Zytoplasma. Sie gleichen geschwollenen Oligodendrogliazellen (akut geschädigte Gliazellen). Das Parenchym in Höhe der Pyramidenkreuzung ist unauffällig. Der Zentralkanal ist noch relativ weit.

Zusammenfassend zeigt sich eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie mit Amphophilen Globuli, Gliareaktion und entzündlichen Veränderungen perivaskulär. Altersentsprechende Unreife des Gehirns. Mikronodulärer Mineralisation im Marklager und in den Basalganglien. Keine Nekrosen, keine entzündlichen Veränderungen, keine Anzeichen für eine Mißbildung.

14.6 Felicitas F. Nr: 6001

14.6.1 Allgemeine Daten

Alter: 2,5 Mon. (73 Tage); Dauer der Schwangerschaft: Terminingerechte Geburt per via naturalis. Körperlänge: 52 cm (bei Tod); Körpergewicht: 3970 g (bei Tod).

Postpartal zeigte das Kind allerdings gravierende Probleme. Es fand sich eine unklare Stoffwechselstörung mit Salz und Eiweißverlust, vermutlich eine exsudative Enteropathie und ein konnataler Hypoparathyreoidismus. Neurologisch auffällig ist das Kind durch zerebrale Krampfanfälle (seit dem 5. Lebenstag), muskuläre Hypotonie und Reflexausfälle. Durch Computertomographie und Schädelsonographie konnte ein zunehmender Hydrocephalus mit Hirnsubstanzverlust nachgewiesen werden. Zusätzlich ein erhöhter Liquoreiweiß. Szintigraphisch ein Läsionsherd links.

Szintigraphisch und klinisch zeigte sich eine Nierenfunktionsstörung mit konstant niedrigem Serumkalzium, erhöhtes Serum Phosphat, verminderte Phosphateclearance. Ein erniedrigtes Parathormon im Serum deutet auf einen Hypoparathyreoidismus hin. cAMP im Urin erniedrigt, während Plasmacortisol, Aminosäurenscreening, Mucopolysaccharidscreening, Chromosomenanalyse normal waren. Unter Vitamin D Therapie normalisierten sich der Kalziumstoffwechsel. Weiterhin war jedoch der Eiweißverlust auffällig besonders von Albumin und γ -Globulin über das Intestinum mit Verdacht auf Enterokolitis. Keimnachweise wurden für Klebsiellen geführt, eine Pneumonie und Sepsis wurde therapiert, ebenso wurde ein Candida im Urin therapiert. Herpes simplex war erhöht und zeigte sich bei Kontrolle abfallend. Zusätzlich fiel noch eine Herzinsuffizienz und eine Atemstörung auf. Femoraliskatheter rechts.

14.6.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Herz: Hypertrophie des rechten Herzventrikels, 2 ml seröser Pericarderguß. Histologisch zahlreiche frische Einzelzellnekrosen, vorwiegend subendocardial mit geringer tubulärer Kardiomyopathie in der Nachbarschaft. Fleckförmige subendocardiale Blutung. Lunge und Mediastinum: Geringes interstitielles. Lungenemphysem. 5 ml leicht ikterischer Pleuraerguß links. 7 ml leicht ikterischer Pleuraerguß rechts. Atelektasen basaler und

paravertebraler Lungenabschnitte. Hypoplasie des Thymus. Histologisch Dystelektasie. Der Thymus zeigt eine fortgeschrittene Involution.

Abdomen: Leber mit Parenchymverfettung und Ikterus. 30 ml ikterischer Aszites. Blutung des Nebennierenmarks beidseitig. Histologisch: Erhebliche Proliferation von Gallengängen und Kupferschen Sternzellen in der Leber. Geringe periportale Bindegewebsvermehrung. Ausgeprägte diffuse Parenchymverfettung. Siderose, Cholestase. Nebenniere mit Einblutung des Markes. Im Pankreas leichte Dyskrie. Das Kolon zeigt eine leichte chronische unspezifische Colitis. Ileum ebenfalls eine leicht chronische Enteritis. Milz zeigt eine geringe Siderose. Trübe Schwellung der Nieren beidseitig. Blutung in die Halsweichteile. Die Hypophyse zeigt zahlreiche kleine Zysten in der Pars intermedia. Schilddrüse, Knochenmark und mesenteriale Lymphknoten ohne pathologischen Befund. Die Chromosomenanalyse zeigte ein regelrechtes Karyogramm. Familienanamnestisch hat das erste Kind (5 Jahre) vermutlich eine diskrete zerebrale Behinderung.

14.6.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Untergewichtiges Gehirn. Geringe Trübung der Häute über der Großhirnkonvexität. Mäßige Erweiterung der Seitenventrikel und des 4. Ventrikels. Massiger Hydrocephalus internus e vacuo. Unregelmäßige fleckförmige Graufärbung des Großhirnmarks, z.B. Centrum semiovale. Subependymale Grauverfärbung an den lateralen Ventrikecken und im Balkentapetenbereich. Kleiner weißer Herd im rechten Nucleus lateralis thalami. Hyperämie am Rande des linken Pulvinar thalami. Windungsvergrößerung im linken Gyrus-angularis-Bereich. Verdacht auf Kleinhirnatrophie (Sklerose), Krampfschädigung. Geringe Zeichen der Unreife mit nicht ganz vollkommener Operkularisierung der Insel und vollkommener Bemerkung der weißen Substanz des Großhirns. Plexus chorioidei makroskopisch ohne pathologischen Befund.

Mikroskopisch: Zahlreiche Amphophile Globuli finden sich überall in diesem Gehirn, nicht nur perivaskulär sondern auch im tiefen Mark ohne die Nachbarschaft eines Gefäßes. Dabei sind diese Amphophilen Globuli nicht einheitlich mit Immunhistochemie anzufärben. Im Ferritin-Präparat sind sie mal nicht angefärbt und ein andermal angefärbt. Im Kresylviolett läßt sich die schollige Struktur der Amphophilen Globuli anfärben, d.h. sie enthalten basophile Substanzen. Sie reagierten darüber hinaus PAS positiv. Das deutet

darauf hin, daß sie Kohlenhydrate und/oder Lipide enthalten. In der Kossa-Färbung sind sie schwarz angefärbt. Der Frontallappen rechts zeigt an vielen kleinen Markgefäßen finden sich Häufchen von basophilen globulären Verkalkungen, die gelegentlich von einzelnen Gitterzellen begleitet sind. Die Marksubstanz ist hyperämisch. Es finden sich kapilläre Leukostasen mit Hyperämie und perikapilläre Amphophile Globuli.

Eine diffuse Gliose mit hypertrophen Astrozyten findet sich auf allen Schnitten der Großhirnes.

In der Doppelhemisphäre zeigt sich subcortical ein Herd mit großen Gliazellen und kleinen runden dunklen Zellen. Es handelt sich dabei um eine Keimlagerheterotopie, da in unmittelbarer Nähe ein versprengter Ependymschlauch angeschnitten ist. Allerdings findet sich im normalen Keimlager keine Gliose. Es lassen sich nur ganz vereinzelt Gewebsschäden finden. Zeichen einer geringen frischen elektiven Parenchymnekrose, z.B. in Ammonshorn und Kleinhirnrinde. Multiple kleine, ältere Erweichungsherde mit Verkalkungen beiderseits parietal (Stadium der Resorption) und leichte diffuse fettige Veränderung der weißen Substanz.

Einige Schnitte zeigen Gefäße, die eine bestimmte Eigenheit aufweisen. So sind um einzelne Gefäße Zellinfiltrationen zu finden (rechte Kommissura anterior) mit Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen. Das ist ein Hinweis aus der in der Klinik beschriebenen Sepsis. In der linken zweiten Parietalwindung finden sich in der Nachbarschaft eines Gefäßes Schaumzellaggregate, wobei die Mehrzahl dieser Schaumzellen PAS-negativ sind. Im linken Pulvinar befindet sich ein verkalktes Gefäß.

Geringe resorptive Leptomeningitis. Mäßige reaktive frische Ependymitis granularis im 4. Ventrikel.

Mikrodysgenese mit Heterotopie zentralnervösen Parenchyms in der Basalzisterne und heterotopen Inseln grauer Substanz im Windungsmark des Kleinhirns.

Zusammenfassend Perinatale Telencephale Leukoencephalopathie mit Zeichen einer frischen hypoxischen Encephalopathie. Geringe Leptomeningitis und Ependymitis. Mikrodysgenese.

14.7 Gabriel G. NI: 6557

14.7.1 Allgemeine Daten

Alter: 3 h; Dauer der Schwangerschaft: 37 Wochen; Körperlänge: 51 cm; Körpergewicht: 2885 g; Kopfumfang: 35 cm; Bauchumfang: 27,5 cm; Große Fontanelle: 3 x 3 cm.

Mutter: 22 Jahre, G2P2.

Ab der 32. Schwangerschaftswoche massive Gewichtszunahme von 11 kg in 3-4 Wochen. Seit der 33. SSW war ein extremes Hydramnion aufgefallen. Es wurden 4,5 l Fruchtwasser abgelassen. Bei vorzeitigen Wehen wurde mit Tokolyse (Patusisten-Perfusor), Decortilen und antibiotisch behandelt. Im Ultraschall wurde eine Zwerchfellhernie des Feten diagnostiziert.

Vorzeitige Wehen, wie oben erwähnt, wurde tokolytisch behandelt. Kurz vor der Geburt wurde am nochmals 4,5l Fruchtwasser entleert, danach wurde die Blase gesprengt und eine spontane Geburt in der 37. SSW eingeleitet. Das Kind wurde primär intubiert und beatmet. Abgesehen von der bereits intrauterin diagnostizierten Zwerchfellhernie links, wurde der Verdacht auf einen subaortalen Ventrikelseptumdefekt gestellt. Eine Lungendysplasie wurde ebenfalls entdeckt, zu dem ein Pneumothorax rechts mit kollabierter rechter Lunge war. Das Kind hatte des weiteren verschiedene Mißbildungszeichen (siehe unten).

Im Ultraschall des Schädels bestand keine grobe Hirnmißbildung jedoch eine etwas auffällige Form des Ventrikelsystems sowie eine abnorm geformte Schädelbasis.

Das Kind war nicht zu beatmen, die Lungen waren dysplastisch. Zwei Pleuradrainagen konnten auch keine wesentliche Besserung erbringen, das Kind verstarb dann nach weniger als 3 Stunden

Die Mutter erlitt einen Tag post partum einen Grand Mal Anfall

Eine Chromosomenanalyse ergab 46,XY, ein evtl. Mosaik ist allerdings nicht auszuschließen.

Mißbildungen des Kindes: Analatresie, Zwerchfellhernie, Mikropenis, Hodenhochstand, verschiedene Dymorphien: verkürztes Kleinfingerendglied; fehlende Nagelanlage der Kleinfinger und der IV. und V. Zehe; Sandalenfurche, tiefer Haaransatz an der Stirn,

dysplastische tiefsitzende Ohrmuscheln, Hypertelorismus, fehlende Opposition der Daumen beidseitig, Klumpfüße (andeutungsweise) und Verdacht auf Arthrogryposis.

14.7.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Herz: Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt, Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel. Lunge und Mediastinum mit Aplasie des Zwerchfells links (4x4 cm), Hypoplasie der linken Lunge; Mediastinalemphysem, interstitielles Lungenemphysem. Abdomen: intrathorakale Lage von Milz, Magen, Teilen des Pankreas, Dünndarm, Dickdarm; Hepatosplenomegalie; 3 (ca. 0,5 cm große) Nebennieren. Nebenniere 4,00 g. Harnwege: Muskulärhypertrophie der Harnblase, intramurale Ureterstenose beidseitig, Hydronephrose und Megaureter beidseitig. Muskelgewebe ohne pathologischen Befund. Chromosomen: Kind 46,XY (14 Mitosen), Vater 46,XY; Mutter 46,XX. Familienanamnestisch gesunde Eltern und ein gesunder Sohn mit auffälliger Körperbehaarung.

14.7.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Frische Hämorrhagie des Plexus chorioideus im Seitenventrikel bds. ohne Ventrikeleinbruch. Fragl. hämorrhagisches Herdchen am linken Caudatum. Allgemein Hyperämie der weichen Häute über Groß- und Kleinhirn; großes Cavum septi pellucidi. Ungewöhnliche, jedoch symmetrische Struktur im Brückenfuß mit fraglicher Heterotopie. Zeichen der Unreife mit unvollständiger Operkularisation der Insel und plumpem Windungsbild des Nucleus dentatus am Kleinhirn. Keine sichere Rindenmißbildung.

Mikroskopisch: In der zweiten linken Parietalwindung finden sich Amphophile Globuli. Diese finden sich ebenfalls in der linken Hemisphäre parieto-occipitalis. Zusätzlich ist ein kleiner Herd sichtbar, mit Gefäßeinsprossung, hoher Zelldichte und vermehrter Gliose (hypertrophe Astrozyten). Amphophile Globuli im Großhirnmark und in den Basalganglien, einmal mit mehrkerniger Riesenzelle.

Ein ähnlicher Herd findet sich in der Hippocampusregion (rechts). Diesen Herd konnte man mittels Immunhistochemie aufklären. Mittels Neurofilament konnten die Nervenzellen innerhalb des Herdes in der weißen Substanz festgestellt werden. Es handelte sich also um eine Heterotopie.

Heterotopien, ohne die oben genannten Gefäßeinsprossung und Gliareaktionen fanden sich auch im Kleinhirn. Multiple Heterotopien grauer Substanz im Kleinhirnmark. Einzelne ektopische Spinalganglienzellen in Occulomotoriuswurzeln. Ebenso fanden sich im Kleinhirn ein Gefäßreichtum der weichen Häute, evtl. eine Angiomatose der Leptomeninx. Hyperämische kapilläre Angiomatose der weichen Häute am Kleinhirn mit Diapedesisblutung. Cystische frische Markdegeneration zahlreicher Kleinhirnfolien (Ödem). Altersentsprechende, abschnittsweise Myelinisationsgliose, restierende superfizielle Körnerschicht der Kleinhirnrinde, subependymale Keimlagerpolster, Fetalzellen in der Molekularschicht am Großhirn.

Leichte Makrophagenreaktion der Leptomeninx.

Zystische Plexusdegeneration.

Muskulatur und Nerv ohne pathologischen Befund.

14.8 Hans H. NI: 5558

14.8.1 Allgemeine Daten

Alter: 41 Tage (1 Monat und 10 Tage); Dauer der Schwangerschaft: Keine Angaben.
Körperlänge: 53 cm (bei Tod); Körpergewicht: 3670 g (bei Tod).

14.8.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Herz: Dilatation des rechten Herzventrikels. Geschlossener Ductus Botalli. Spaltförmig offenes Foramen ovale. Lunge und Mediastinum: Paravertebrale Atelektasen der Lungen beidseitig. Histologisch beidseitig partielle Atelektasen. Herdförmige Lungenblähung. Abdomen: Milz: Dysmorphie der Milz. 0,3 cm im Durchmesser große Nebenzmilz. Entzündliche Milzreaktion. Blässe der inneren Organe. Histologisch zeigt die Leber eine Blutstauung und die Milz eine deutliche Siderose. Nebenniere: 4g. Jejunum: Schleimhaut wegen Autolyse nicht sicher beurteilbar. Tiefere Wandschichten nicht verändert. Ileum: Unspezifische entzündliche Reaktion im Bereich der Peyerschen Plaques. Schleimhaut wegen Autolyse nicht beurteilbar. Trübe Schwellung der Nieren mit reniculärer Lappung, histologisch Blutstauung und eine leichte Nephrohydropy. Die Mesenteriallymphknoten sind geschwollen mit histologisch ausgeprägter unspezifischer Lymphadenitis. Knochen: Frakturcallus im Bereich der rechten Clavicula. Histologisch alte Fraktur mit gesteigertem Knochenabbau und Knochenneubildung sowie Fasermark (Frakturkallus). Hydrocele Testis

14.8.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Gehirngewicht: 490 g. Das in Formol fixierte Gehirn ist stark zerstört. Insbesondere die parieto-occipital-Region ist beidseitig zerbrochen. Die weichen Häute sind hyperämisch mit injizierten Kapillaren. Sie sind im übrigen zart. Über der linken ersten Stirnwindung ist eine fingerkuppengroße rostbraune Verfärbung der weichen Häute zu sehen (Siderose). Die weichen Häute sind zart. Das Hirnwindungsrelief läßt keine Anomalien erkennen. Die Konsistenz des Großhirns ist relativ weich. Das Kleinhirn ist in toto von etwas festerer Konsistenz. Die Hirnbasisgefäße sind zart und frei von krankhaften Einlagerungen. Auf Frontalschnitten sind die Ventrikel mittelweit. Die Mark-Rindengrenzen sind nicht differenziert. In der Tiefe hebt sich lediglich die Capsula interna angedeutet weiß (bemerkt) hervor. Im übrigen sind die subcorticalen Kerngebiete

mit bloßem Auge kaum abgrenzbar. Die Substantia nigra ist nicht pigmentiert. Brücke und Medulla oblongata sind makroskopisch unauffällig. Auf Schnitten durch das Kleinhirn ergibt sich mit bloßem Auge kein pathologischer Befund.

Zusammenfassend kleine umschriebene Siderose der weichen Häute über der ersten Stirnwindung links. Altersentsprechende Unreife des Großhirns mit mangelnder Bemerkung der weißen Substanz im Centrum semiovale und in den Markstrahlen des Großhirns.

Mikroskopisch: Das Centrum semiovale zeigt eine leichte ödematöse Auflockerung und eine leichte Gliose. Auf den Schnitten der ersten Frontalwindung des Großhirns ist eine diffuse Siderose der weichen Häute zu erkennen ohne Makrophagen. Kleinhirn, Hirnstamm und Stammganglien sind bis auf eine Hyperämie ohne pathologischen Befund.

Großhirn: Die weichen Hirnhäute sind hyperämisch: Abschnittsweise sind sie überreich an blutgefüllten ektatischen kleinen und mittelgroßen Venen. Die Arachnoidea zeigt eine Verdickung durch zahlreiche fibröse Lamellen und viele Makrophagen und einzelne polymorphkernige Leukozyten. Die beschriebenen Veränderungen gehen etwas über das physiologische Maß der postnatalen Periode hinaus.

Die Zellschichtung der Großhirnrinde ist regelrecht. Die weiße Substanz ist überwiegend zellarm. In dem Markstrahl einer Windung ist zentral eine deutlich spongiöse Auflockerung des Parenchyms zu sehen. In diesem Bezirk finden sich vermehrte geschwollene Makrogliazellen. Viele von ihnen besitzen einen dunklen (pyknotischen) Kern und einen unregelmäßig begrenzten, im Zentrum opaken und am Rande von kleinen Vakuolen (Lipid) besetzten Cytoplasmaleib, von eosinophiler und teilweise leicht PAS-positiver Anfärbung. Diese Zellen zeigen im HE-Präparat keine oder nur feinste Protoplasmaausläufer. Sie sind morphologisch nicht zu vergleichen mit Myelinisationsglia. Hier handelt es sich um akut geschädigte Gliazellen.

Ähnliche geschwollene Gliazellen finden sich ohne begleitendes Ödem auch in anderen Abschnitten der weißen Substanz (z.B. im Stabkranz). Die sternförmigen Fortsätze der Gliazellen treten hier deutlicher hervor. Auch finden sich geschwollene Gliazellen mit größerem hellem rundem Kern. Im Verlauf von Faserbahnen sind sie in die Länge gestreckt. Ihr Aussehen und ihre Form entsprechen hier etwa der altersentsprechenden Norm.

In der Umgebung der lateralen Ventrikelecke sind reichlich kleine Zellhaufen von dunkelkernigen Keimlagerresten bogenförmig um das subependymale Grau angeordnet. Über der linken Frontalregion zeigen sich zwei Stellen mit diffuser Siderose der weichen Häute ohne Makrophagen (fraglicher Artefakt). Hier könnte es sich um eine perinatale subarachnoidale (leptomeningeale) Blutung handeln.

Linsenkern, Thalamus-Bereich: In den subcorticalen Ganglien finden sich keine pathologischen Veränderungen, insbesondere keine Nervenzellausfälle oder hypoxisch geschädigte Nervenzellen. Das subependymale Zellpolster ist noch altersentsprechend sehr breit. Am ventralen Pol des Caudatum ist ein kleiner zystenähnlicher Hohlraum erkennbar, in dessen Wand Keimlagerreste zu sehen sind (Schnitt kurz hinter dem Foramen Monroi). Die Capsula interna ist noch nicht bemerkt.

Kleinhirn, Brücke, Medulla: Am Kleinhirn ist altersentsprechend die superfizielle Körnerschicht noch erhalten. Es finden sich keine Ausfälle von Nervenzellen und keine Fehlbildungen der Kleinhirnwindungen. Die weiße Substanz des Kleinhirns ist stark hyperämisch, insbesondere in den rindennahen Abschnitten. Die Kleinhirnkernkerne sind unauffällig. Die Medulla oblongata und Brücke zeigen außer abschnittsweiser, arterieller und venöser Hyperämie keine pathologischen Veränderungen. Ependym des 4. Ventrikels ohne pathologischen Befund. Das an der Brückenbasis außerhalb der zu ihr gehörenden weichen Häute gelegene lockere Gewebe, welches an einer Stelle epitheliale Stränge enthält, ist offenbar verlagertes Gewebe und nicht zu identifizieren (fraglich Hypophyse).

Etwa altersphysiologische Unreife des Gehirns mit Hypomyelinisation im Großhirn (z.B. Capsula interna), dicken subependymalen Matrixzellpolstern und mit noch bestehender superfizieller Körnerschicht des Kleinhirns. Kleine subependymale Cystenbildung am ventralen Pol des Caudatum (links). Relativ geringe, reaktive Makrophagenmeningitis. Altersentsprechende Unreife des Gehirns.

14.9 Ivan I. NI: 6475

14.9.1 Allgemeine Daten

Alter: 13 Tage; Dauer der Schwangerschaft: 31 Wochen. Körperlänge: 39 cm (bei der Geburt), 42 cm (bei Tod); Körpergewicht: 1710 g (bei der Geburt), 1875 g (bei Tod). Kopfumfang: 27.5 cm (bei Geburt).

Mutter: 30 Jahre, G2P2: 1. Kind 3 Jahre zuvor geboren: gesund. Die Mutter war bis vor 4-5 Jahren Heroinabhängig und ist HTLV III (=HIV I) positiv. Im Geburtsjahr von Ivan erstmalig HTLV III positiver Antikörpernachweis (serologisch) in einem Städtischen Klinikum. Serologische Untersuchungen im mütterlichen Blut: WAR 1:256 (abgelaufene Lues Infektion), Toxoplasmose negativ, Hepatitis B positiv (abgelaufenen alte Hepatitis); CMV-IgG 2500 (abgelaufene Cytomegalie-Infektion).

Die Schwangerschaft wurde kompliziert durch einen vorzeitigen Blasensprung 20 Tage vor der Geburt. Antibiotische Therapie (Clont (2x500 mg) / Mefoxitin (3x2g) und Tokolytische Therapie (Patusisten 12 Tage lang bis zur Geburt). Nach 2-maliger Decortilen-Prophylaxe wurde am eine Spontanentbindung mit Speculum durchgeführt. Narkose: Dormicum + Ketanest

Der Säugling wurde die ganze Zeit stationär versorgt. Aufnahmebefund: Frühgeborenes der 31. SSW., Geburtsgewicht: 1710 g; Geburtslänge: 39 cm; Kopfumfang: 27.5 cm. Äußerlich keine Dysmorphiezeichen erkennbar. Das Kind war schlaff, bradycard und zyanotisch, Apgar 2/7/8. Es erfolgte primäre Intubation und Beatmung. Labor: Hb 14 g/dl, HKT 43,9%, **Leuko 38.400**, Differentialblutbild: Stabkernige 6% / Segmentkernige 22% / Lymphozyten 66% / Eosinophile 2% / Myelozyten 2%. CRP 0,78 mg/dl. BZ 81%, Bilirubin 2,4 mg/dl, initialer Säure-Basen-Status: **O₂: 33,8%**, pH: 7,25; pCO₂: 31%, **BE: -15,8**.

Abstriche von Ohr, Nabel, Rachen und Magensekret: kein epidemiologisch auffälliger Befund. Blutkultur steril. Nabelschnur histologisch mit Zeichen einer Funikulitis

Stationärer Verlauf und Therapie: Primäre Intubation und Beatmung sowie antibiotische Behandlung mit Fortum, Gernebcin und Binotal. Von Beginn an benötigte das Kind einen hohen Sauerstoff- und Beatmungsbedarf (PEEP, O₂ bis 80 %), der im weiteren Verlauf noch anstieg. Klinisch und laborchemisch bestand ein schweres Amnioninfektionssyndrom. Die Blutwerte vom 13. LT zeigten eine Leukozytose von

30.500 bei folgendem Differentialblutbild: Stabkernige 16% / Segmentkernige 50% / Lymphozyten 24% / Eosinophile 2%, Myelozyten 3%, Metamyelozyten 4% und ein **CRP von 8,37** mg/dl. Auch mußte innerhalb der ersten 4 Tage der Blutdruck mit Katecholaminen stabilisiert werden. Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch eine zunehmende respiratorische Insuffizienz, die eine kontinuierliche Erhöhung der Beatmung notwendig machte. Der Beatmungsbedarf lag am 11. Lebenstag bei 51/min, PEEP und 100 % O₂. Bei therapieresistenter Pneumonie und leider fehlendem Erregernachweis wurde noch eine Behandlung mit Erythromycin eingeleitet. Der weitere Verlauf wurde kompliziert durch rezidivierende Pneumothoraces bei weiter ansteigendem Beatmungsbedarf, so daß das Kind am 14 LT. bei nicht durchzuführender Oxygenierung im Herzkreislaufversagen verstarb.

Der schwere Krankheitsverlauf und die ungewöhnlich pathologisch-anatomische Diagnose einer schweren atypischen, fibrinreichen teils abszedierenden Pneumonie (mikroskopisch zeigte sich eine nekrotisierende Bronchitis und Bronchiolitis), sowie einer ausgeprägten Plasmozytose von Lymphknoten und Milz sprechen für eine AIDS-Infektion bei dem Frühgeborenen der 31. SSW. Da uns der Nachweis einer HTLV III (HIV-I) Infektion postmortal bei dem Kind nicht gelungen ist, bleibt diese Annahme natürlich spekulativ. Die Mutter war HTLV III positiv, beim Kind Typ IgG-AK ebenfalls positiv.

Diagnosen des behandelnden Arztes: Amnioninfektionssyndrom. Therapierefraktäre schwere connatale Pneumonie bei möglicher Immundefizienz. Mit höchsten Beatmungsdrücken beatmet, zuletzt kein ausreichender Gasaustausch mehr möglich. Drei Tage vor Eintritt des Todes stark geblähtes Abdomen, (V.a. Nekrotisierende Enterocolitis), Pneumothorax links am 12. postpartalen Tag. Cerebrale Krampfanfälle. Final Niereninsuffizienz. Postmortale intracardiale Punktion. Funiculitis der Nabelschnur.

14.9.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Unreifes Frühgeborenes der 31. Schwangerschaftswoche. Herz: Spaltförmig offenes Foramen ovale. Sondengängiger Ductus arteriosus botalli. Dilatation des rechten Herzventrikels. Histologisch tubuläre Kardiomyopathie, vorwiegend links. Lunge und Mediastinum: Ausgeprägte diffuse Konsistenzvermehrung des Lungenparenchyms. Thoraxdrainage im 1. ICR links. und im 4. ICR links mit Verletzung des

Lungenoberlappens. Umschriebene fibrinöse Pleuritis über dem linken Oberlappen. Schwellung lungenhilärer, paratrachealer und cervikaler Lymphknoten. Accidentelle Involution des Thymus, histologisch vollständige Inversion. Schwere atypische nekrotisierende Bronchitis und Bronchiolitis. Schwere chronische, teils fibrinreiche areaktive und karnifizierende, teils abszedierende Pneumonie. Erreger sind histologisch nicht nachweisbar. Fibrinreiche nekrotisierende Tracheitis. Dekubitalulzera der Stimmbänder und der Trachea. Abdomen: Splenomegalie; Nebenniere 3,00 g mit Blutstauung, Hepatomegalie. Mehrere bis 4 mm im Durchmesser große Nekrose der Leber. Hypoplasie des lymphatischen Gewebes der Milz. Ausgeprägte Plasmozytose. In der Leber zeigt sich histologisch eine ausgeprägte Blutstauung, läppchenzentrale Cholestase. Reste extramedullärer Hämatopoese, vorwiegend in den Portalfeldern. Zusätzlich ältere Nekrosen mit Granulationsgewebe und Verkalkungen im Randbereich der Leber. Ileum, Kolon: ohne pathologischen Befund. Trübe Schwellung der Nieren. Fleckförmige Harnblasenschleimhautblutung. Wirbelkörper (Knochenmark): ohne pathologischen Befund.

Die Lymphknoten zeigen histologisch eine Hypoplasie des Lymphatischen Gewebes. Hochgradige diffuse Plasmozytose.

14.9.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Gehirngewicht: 260 g (nach Formolfixation). Das Hirngewicht liegt etwas über dem Maximalgewicht der Norm des 8. Fetalmonats. Die Form des Gehirns ist regelrecht, ebenso ist die Masse des Kleinhirns zum Großhirn normal. Das Kleinhirn steht mit seinem hinteren Pol 1,4 cm vor dem Okzipitalpol. Es mißt in der Sagittalen 2,6 cm zu 9,5 cm des Großhirns und in der Quere 4,2 cm zu 6,4 cm des Großhirns. Die weichen Häute sind zart und klar, hyperämisch. Das Gehirn ist von mittlerer Konsistenz. Konsistenzunterschiede sind nicht tastbar. Das Windungsrelief ist in allen Abschnitten regelrecht angelegt. Orbital ist der Sulcus rectus ausgeprägt und sind die restlichen Orbitalfurchen altersentsprechend relativ flach. Bulbus und Tractus olfactorius sowie der N. opticus und die Insula liegen beiderseits weit frei. Am Kleinhirn liegen der Unterwurm und der Ausgang des 4. Ventrikels altersentsprechend frei.

Die Hirnbasisgefäße sind bis auf die linke Art. communicans posterior gut erkennbar vorhanden. Sie sind zart und frei von krankhaften Einlagerungen. Auf Frontalschnitten sind die Ventrikel eng. Es findet sich ein großes Cavum septum pellucidi. Der Plexus

chorioideus im rechten Trigonum zeigt ein stecknadelkopfgroßes dunkles hämorrhagisches Knötchen. Die Rinden-Mark-Grenzen sind bei der noch fehlenden Bemerkung der weißen Substanz unscharf. Am Großhirn findet sich lediglich im Pallidum internum und am Corpus mamillare im Tractus mamillothalamicus eine beginnende Myelinisation.

An drei Stellen des tiefen Markes finden sich stecknadelkopfgroße weißliche, in der noch grauen Marksubstanz deutlich hervortretende Herdchen, nämlich im Centrum semiovale rechts frontal von 1mm Größe, im Centrum semiovale des linken unteren Scheitelläppchens und am Rande der mittleren Etage der Sagittalblätter rechts parietal (Stecknadelkopfgroß).

Die subcorticalen Ganglien sind unauffällig. Die Großhirnwindungsfurchen sind altersentsprechend kurz. Auf Schnitten durch den Hirnstamm ist das schwarze System noch ohne Pigment. Im Mittelhirn und in der Brücke sind makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar. In der Medulla oblongata finden sich stecknadelkopfgroße Blutungen (Gefäßquerschnitte?) im Bereich der linken Pyramide zur Oliva inferior. Das Kleinhirn ist unauffällig.

Altersentsprechende Unreife des Gehirns, nach dem Windungsbild etwa dem 8. Fetalmonat entsprechend.

Mikroskopisch: Diffuser Zellreichtum im Centrum semiovale, die über eine Myelinisationsgliose hinausgeht. 1 mm großer relativ umschriebener großkerniger Zellherd mit sprossförmigen Verkalkungen in seinem Randbereich, die allerdings nicht die typischen PVL-Läsion zeigen. Vereinzelte perikapilläre Makrophagenknötchen (Keine hellen Gitterzellen; da überfärbt) in der weißen und grauen Substanz im tiefen Mark und im Striatum und Pallidum, sowie im Keimlager an der lateralen Ventrikelecke, mit und ohne zentrale Amphophile Globuli.

Rechtes Frontalmark: Breites Matrixpolster auf dem Caudatum. Ependym ohne Befund bis auf beginnende Breschen.

linkes Frontalmark (2/1): 1 mm großer Zell- und Kapillarreicher Herd im Stabkranz mit vielen stabförmigen und vereinzelt pyramidenförmigen Verkalkungen. Die Zellen besitzen einen rundlich-ovalen hellen großen Kern ohne Nucleolus mit sehr feinem Zellleib und Ausläufern (hypertrophe Astrocyten), dazwischen liegen weniger zahlreiche Zellen mit kleinem dunklem rundem Kern ohne erkennbares Cytoplasma (Akut

geschädigte Glia). Dazu kommt eine offenbar an einer Kapillare aufgereihte Ansammlung von mittelgroßkernigen Zellen mit feinem Nucleolus und eosinophilem mittelgroßem Zellleib, vermutlich Makrophagen. Dichte Gliose aus den gleichen Zellen, aber mehr diffus im weiteren Centrum semiovale, wobei die größeren Kerne nicht mehr wie leer, sondern wie mit einem unscharf begrenzten Einschlußkörper erfüllt aussehen (Kernwandhyperchromasie). Einige der Zellen lassen einen leicht geschwollenen spinnenförmigen Leib erkennen (typische Veränderungen von hypertrophen Astrozyten). Im übrigen tiefen Parietalmark perivaskuläre Auflockerung des Parenchyms (Ödem) und Zellarmut (Unreife), sowie vereinzelte verstreute Amphophile Globuli an Kapillaren. Ependym intakt, mit Flimmerbesatz. Breite Keimlagerpolster.

Rechte Sagittalätter/Hippocampus: 0,5 mm großer umschriebener zellreicher Herd mit reichlichen Verkalkungen von Zellbestandteilen im Stratum sag. externum; vermehrt hyperämische Kapillaren im Herd. Unreifezeichen wie vorher.

Ammonshorn: bis 15µm große granuläre kernlose Scheiben an der Fissura hippocampi und in der Molecularis des G. parahippoc. (hypertrophe Astrozyten)

Superfizielle Körnerschicht wie auch in den anderen Präparaten noch weitgehend persistent, nach der dorsalen Konvexität hin abnehmend. Keine Glioseherde im temporalen und insulären Mark.

Corpi geniculatum lat. und med. und Thalamus ohne pathologischen Befund.

Capsula interna und Putameninseln o.B.

Linke Hemisphere parieto-occipitalis: Unregelmäßige diffuse Markaufhellung mit Zellarmut medial im Centrum semiovale jedoch mit geschwollenen Astrozyten. Lateral und dorsal im Centrum semiovale Zellreichtum der weißen Substanz teils aus geschwollenen Gliazellen und Gitterzellen, teils aus kleinen pyknotischen Gliakernen. Mehrere Amphophile Globuli mit Makrophagen oder ohne, im Marklager allgemein und in der Rinde des Gyrus parahippocampalis.

Rechte Hemisphere parieto-occipalis: Zusätzlich 4 - 2 mm große ovale zellreiche Herde mit ausgiebigen Verkalkungen im tiefen Mark des unteren Scheitelläppchens. Sonst wie vorangehendes Präparat.

Mittelhirn und Medulla oblongata, Brücke, vorderes Kleinhirn, Kleinhirnhemisphären und Nucleus dentatus ohne pathologischen Befund.

Gliose und Amphophile Globuli. Substanzdefekte einer unvollständigen Nekrose. Keine Retraktionskugeln. Perinatale Telencephale Leukoencephalopathie, charakterisiert durch Amphophile Globuli und Gliose mit Verkalkung beiderseits im Großhirn. Fleckiges Marködem im Centrum semiovale. Enges Ventrikelsystem. Keine entzündlichen Zellinfiltrate in der Leptomeninx oder im nervösen Parenchym. Fibrös-cystisches Plexus-chorioideus-Knötchen im Trigonum.

14.10 *John J. NI: 7611*

14.10.1 Allgemeine Daten

Alter: 2½ Jahre (2 Jahre 8 Monate und 8 Tage); Dauer der Schwangerschaft: keine Angaben;.

Unmittelbar nach Geburt trat ein Atemstillstand auf. Seitdem habe das Kind gekrampft und sei in seiner Entwicklung stark zurückgeblieben. An Medikamenten war u.a. auch ein Benzodiazepinpräparat verschrieben worden.

14.10.2 Befunde der Allgemeinen Pathologie

Herz mit offenem Foramen ovale, sonst ohne pathologischen Befund. Lunge und Mediastinum, Abdomen und Harnwege ohne pathologischen Befund.

14.10.3 Befunde der Neuropathologie

Makroskopisch: Hirngewicht (formalinfixiert) 825 g. Regelrecht konfigurierte, leicht dolichocephales Gehirn. Altersentsprechendes Gewicht und Größe des Gehirns. Rindungsbildung regelrecht. Windungen über der Konvexität nicht abgeplattet. Leptomeninx durchsichtig, zart, frei von Ablagerungen. Piale Venen nicht gestaut. Im Bereich der Hirnbasis ebenfalls keine Hirndruckzeichen. Bindegewebe der basalen Zysten zart. Chiasma opticum, Hypophysenstiel und Corpora mamillaria regelrecht ausgebildet, jedoch erscheinen die Corpora mamillaria im Verhältnis zu den übrigen Strukturen relativ klein. Basaler Gefäßkreislauf regelrecht ausgebildet. Ein Horizontalschnitt durch das Mittelhirn zeigt den Bereich der Substantia nigra noch unpigmentiert (altersentsprechend). Der Aquädukt ist schlitzförmig verformt, offen. Nach Zerlegung des Großhirnes in Frontalschnitte ist ein deutlicher mittelgradiger symmetrischer Hydrocephalus internus im Bereich der Seitenventrikel zu erkennen. Der 3. Ventrikel ist nicht erweitert. Relativ schwächtiges Marklager, das an mehreren Stellen, besonders periventrikulär, bräunlich verfärbt ist. Die Fibræ arcuatae sind hiervon nicht betroffen. Das Rindenband erstreckt sich im gesamten Großhirn mit auffällig tief eingesenkten Windungen in die Marksubstanz hinein und grenzt an mehreren Stellen, nur durch einen schmalen Markstreifen getrennt, an die Ventrikelwand, besonders an den oberen Umschlagstellen. Stammganglien unauffällig. Schnitte durch Hirnstamm und Kleinhirn ergeben, abgesehen von der erwähnten noch fehlenden Pigmentierung der

Substantia nigra, makroskopisch keine Auffälligkeiten. Der vierte Ventrikel ist nicht erweitert.

Zusammenfassung des makroskopischen Befundes: Mittelgradiger Hydrocephalus internus, vermutlich e vacuo. Ungenügende Ausbildung der Marksubstanz im Großhirn.

Mikroskopisch: Schnittpräparate aus dem zentralen Marklager des Großhirns mit begleitendem Rindenband bestätigen eine periventrikulär betonte mangelhafte Bemerkung. Die Marksubstanz ist in diesem Bereich geschwunden, stellenweise finden sich noch lockere Markfasergeflechte, an einigen Stellen auch inselförmige erhaltene Faserbündel. In den nicht bemarkten Gebieten deutliche Proliferation der Astroglia (Hypertrophe Astrozyten), perivaskulär finden sich Abräumzellen (Makrophagen bzw. Gitterzellen). In den erhaltenen subkortikalen Markstreifen (U-Fasern) sind die Virchow-Robinschen Räume erweitert. Keine entzündlichen Veränderungen, weder im Mark noch im Rindenband

Keinen Hinweis auf eine Speicherkrankheit oder eine andere neurodegenerative oder neurometabolische Erkrankung.

Der Befund ist insgesamt typisch für eine Perinatale Telenzepale Leukoenzephalopathie. Die periventrikuläre Gewebsschädigung ist alt, der Myelinabbau abgeschlossen. Die Schädigung ist insgesamt leichten Grades, sie beschränkt sich auf die Entmarkung. Nekrosen oder Zysten sind nicht entstanden. Der Befund lässt sich mit dem von klinischer Seite berichteten postnatalen Atemstillstand und anschließenden epileptiformen Anfällen, sowie retardierter Entwicklung gut vereinbaren.

Nebenbefundlich findet sich eine Nervenzellheterotopie im kaudalen periventrikulären Mark von ca. 2 mm Größe.

Danksagung

Hiermit danke ich Herrn Professor Dr. med. W. Schlote, der mir dieses Thema ermöglichte, und mich trotz seines engen Terminplanes immer wieder unterstützte.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Edinger-Instituts, bei denen ich stets eine angenehme Atmosphäre vorfand, die mir mit Geduld bei der Bearbeitung, Erstellung und Auffindung der Hirnschnitte zur Seite standen, auch wenn ich manchmal die Laborarbeitsplätze in bunte Farbplätze verwandelte, insbesondere Frau Magdalena Heinz, Frau Henkes, Herrn Gerald Kreft, Frau Lafferton, Frau Rech und Herrn Peter Stoldt.

Weiterhin danke ich meinen Eltern, die mir beim Korrekturlesen der Arbeit halfen und sich erstaunlich gut in den mit medizinischem Fachvokabular gespickten Text einlasen.

Natürlich danke ich auch meiner Frau, die mich öfters entbehren mußte und mir die Kraft gab, diese Arbeit fertigzustellen.

Ich danke auch meinem Großvater Will Müller-Jensen, der mich zur Fertigstellung anhielt und mir die Möglichkeit gab, mich mit ihm in fachlichen Gesprächen über die Arbeit auszutauschen.

Lebenslauf

Am 10. Juni 1966 wurde ich als 1. Kind der Eheleute Bernd und Doris Quasebarth in Frankfurt am Main geboren.

Von 1972-1976 besuchte ich die Grunelius-Schule, Frankfurt-Oberrad (Grundschule) und wechselte dann in das Freiherr-vom-Stein-Gymnasium (Frankfurt).

Die Allgemeine Hochschulreife erlangte ich im Juni 1986.

Zwischendurch (1983-1984) nahm ich an einem Schüler-Austausch des American Field Service nach Phoenix, Arizona, USA teil. Ich schloß die Amerikanische High-School mit dem High-School-Diploma ab.

Beginn des Medizinstudiums an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main SS 1987.

Im November 1994 schloß ich mit dem Staatsexamen und 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main mein Medizinstudium ab.

Mit dem Wintersemester 1990/91 begann ich ein Doppelstudium in Diplom-Pädagogik mit dem Abschluß als Diplom-Pädagoge am 22.2.1996

Als Arzt im Praktikum arbeitete ich vom 16.12.1996 – 15.6.1998 in den Städtischen Kliniken Offenbach, Medizinische Klinik I (Kardiologie, Pulmonologie) bei Dr. med. F. Praetorius.

Am 3.6.1998 schloß ich die Ehe mit Petra Saltuari.

1.2.1999 bis 31.07.1999 Assistenzarzt im St. Elisabeth Krankenhaus (Chirurgie) bei Prof. Dr. med. Hottenrott beschäftigt.

01.09.1999 bis 31.04.2001 Assistenzarzt in der Tannenwaldklinik Bad Schwalbach bei Dr. Stegemann.

Seit 01.05.2001 Assistenzarzt in einer Allgemeinmedizinischen Praxis bei Dr. Haertel.

Frankfurt am Main, d. 1/6/2002

Alexander Quasebarth

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die im Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Periventrikuläre Leukomalazie und Perinatale Telenzephalie
Leukoenzephalopathie.

Ein und dieselbe Krankheit?

Eine neuropathologische Studie anhand von 10 Falldarstellungen.

in dem neuropathologischen Institut der Universitätsklinik Frankfurt am Main (Edinger Institut) unter Leitung von Prof. Dr. med. W. Schlote ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 26.04.1999

Alexander Quasebarth